

FI

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. September 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/64677 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/53, A61P 15/10

(US). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher
Busch 13, 42327 Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/01871

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. Februar 2001 (20.02.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 10 067.8 2. März 2000 (02.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIEWÖHNER, Ul-
rich [DE/DE]; Gartenstr. 3, 42929 Wermelskirchen (DE).
ES-SAYED, Mazen [DE/DE]; Ricarda-Huch-Str. 36,
40764 Langenfeld (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE];
Briller Str. 46, 42105 Wuppertal (DE). HANING, Hel-
mut [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE).
SCHMIDT, Gunter [DE/DE]; Pahlkestr. 63, 42115
Wuppertal (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE];
Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE). BISCHOFF,
Erwin [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE).
DEMBOWSKY, Klaus [DE/US]; c/o Millennium Phar-
maceuticals Inc., 75 Sidney Street, Cambridge, MA 02139

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

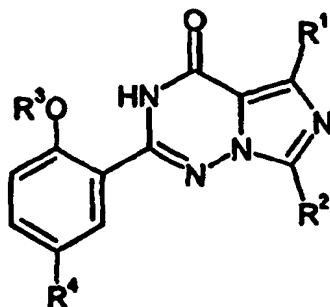
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL IMIDAZOTRIAZINONES AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE IMIDAZOTRIAZINONE UND IHRE VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: Novel imidazotriazinones of gen-
eral formula (I), a method for the production and
the pharmaceutical use thereof are disclosed.

(57) Zusammenfassung: Es werden neue Imida-
zotriazinone der allgemeinen Formel (I), ein Ver-
fahren zu ihrer Herstellung sowie ihre pharmazeu-
tische Verwendung beschrieben.

WO 01/64677 A1

Neue Imidazotriazinone und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazotriazinone, Verfahren zu ihrer
5 Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Inhibitoren
cGMP-metabolisierender Phosphodiesterasen.

In der Offenlegungsschrift DE-OS 2811780 sind Imidazotriazine als Broncho-
dilatoren mit spasmolytischer Aktivität und Hemmaktivität gegen cyclisches
10 Adenosinmonophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cAMP-PDE's, gemäß
der Nomenklatur nach Beavo auch als PDE III und PDE IV bezeichnet) beschrieben.
Eine Hemmwirkung gegen cyclisches Guanosinmonophosphat metabolisierende
Phosphodiesterasen [cGMP-PDE's, gemäß der Nomenklatur nach Beavo und
15 Reifsnnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) auch als PDE I, PDE II
und PDE V bezeichnet] ist nicht beschrieben. Weiterhin werden Imidazotriazinone in
der FR-22 13 058, der CH-59 46 71, der DE-22 55 172, der DE-23 64 076 und der
EP-000 9384 beschrieben, die in der 2-Position keinen substituierten Arylrest
besitzen, und ebenfalls als Bronchodilatoren mit cAMP-PDE inhibitorischer
Wirkung beschrieben werden.

20

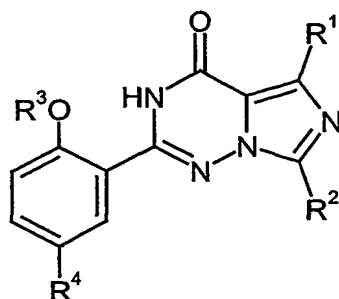
In der WO-A-99/24433 werden ebenfalls Imidazotriazinone als cGMP-metaboli-
sierende Phosphodiesterase-Inhibitoren beschrieben, die jedoch in para-Position zur
Alkoxygruppe im Phenylring zwingend eine Sulfonamidgruppe umfassen.

25 Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen,
antithrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriure-
tischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeitmodulation
der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungs-
leitung beeinflussen (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komaz and C. Kugnier, Exp. Opin.
30 Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100). Die Inhibition der cGMP-PDE's kann auch

eine Verstärkung der Erektion bewirken. Daher sind solche Verbindungen zur Behandlung zur erektilen Dysfunktion geeignet.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit neue Imidazotriazinone der allgemeinen

5 Formel (I)



(I),

in welcher

R¹ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

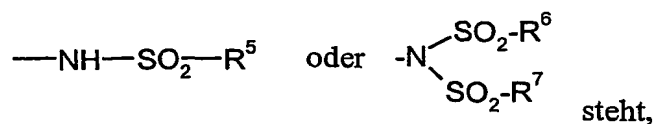
10

R² für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₁₂)-Alkyl steht,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

15

R⁴ für einen Rest der Formeln

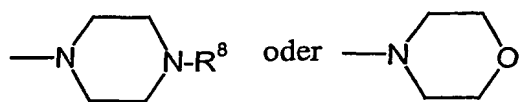
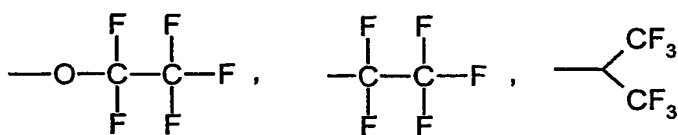


worin

20

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

- 3 -



substituiert ist,

worin

5 R^8 Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl bedeutet,

oder

10 R^5 , R^6 und/oder R^7 $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ -Aryl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxy substituiert ist

oder

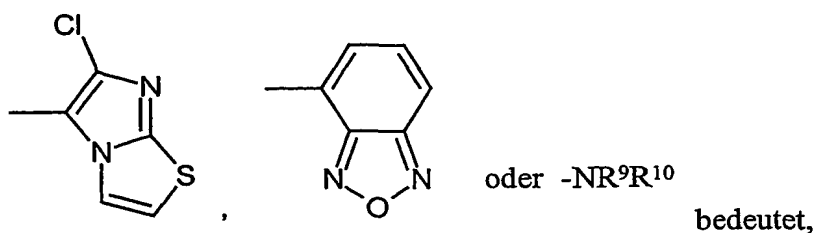
15 R^5 Chinolyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls, im Fall einer N-Funktion auch über diese, bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl substituiert sein kann

20

oder

R^5 einen Rest der Formeln

- 4 -

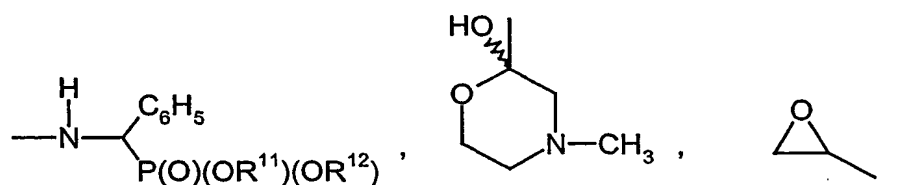


worin

5 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

10 R^4 für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



$-CO-R^{13}$ oder $-O-R^{14}$ steht,

15

worin

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

20

R^{13} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

R^{14} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ substituiert ist,

25

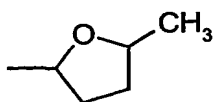
worin

5 R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert
sein kann, bedeuten,

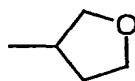
oder

10 R^4 für einen Rest der Formel $-NH-CO-NR^{17}R^{18}$ steht,
worin

15 R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -
Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen
Rest der Formeln



,



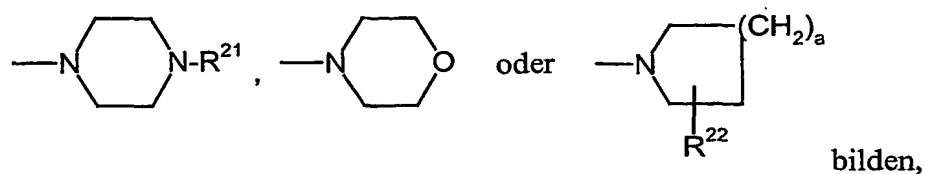
oder $-NR^{19}R^{20}$ substituiert ist,

worin

20 R^{19} und R^{20} gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten
oder

25 R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen heterocyclischen Ring der Formeln

- 6 -



worin

5 R^{21} Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

10 R^{22} Hydroxy oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R^{17} und/oder R^{18} (C_6-C_{12}) -Aryl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluorethyl oder durch $-SCF_3$ substituiert ist

15

oder

R^{17} Wasserstoff bedeutet und

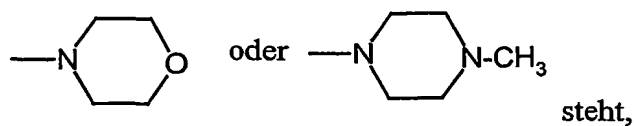
20 R^{18} einen Rest der Formel $-SO_2-R^{23}$ bedeutet,

worin

25 R^{23} (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_6-C_{12}) -Aryl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln

- 7 -



oder

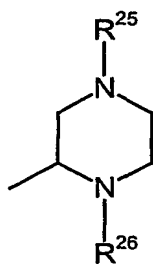
5 R^4 für einen Rest der Formel

-NH-CO- R^{24} steht,

worin

10

R^{24} einen Rest der Formel



bedeutet,

15

worin

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl bedeuten,

20

oder

R^{24} (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₆-C₁₂)-Aryl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann oder

25

(C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel
 -(SO₂)_b-R²⁷ substituiert ist,

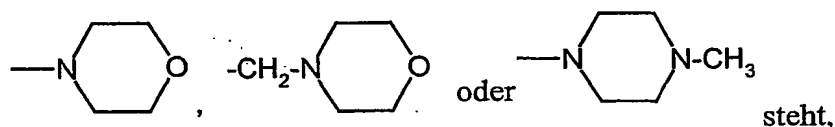
worin

5

b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln

10



steht,

oder

15

R⁴ für (C₁-C₁₂)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder
 verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln
 -NR²⁸R²⁹, -O-CO-R³⁰ oder -P(O){O-[(C₁-C₆)-Alkyl]}₂ substituiert ist,

worin

20

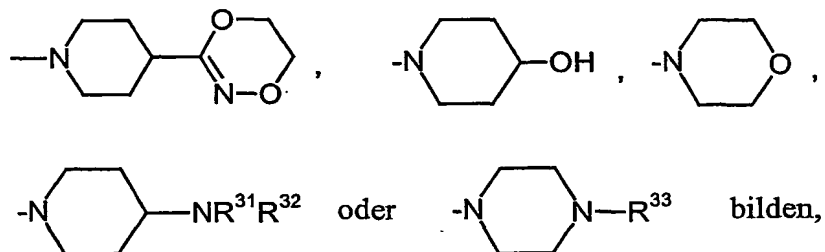
R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-
 Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy
 oder Phenyl substituiert ist,

oder

25

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
 einen heterocyclischen Ring der Formeln

- 9 -



worin

5 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten

10 R^{33} (C_1-C_6) -Alkyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert ist,

und

15 R^{30} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

oder

20 (C_1-C_{12}) -Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C_1-C_6) -Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln $NR^{34}R^{35}$ oder $-O-CO-R^{36}$ substituiert sein kann,

25

worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

R^{36} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

5

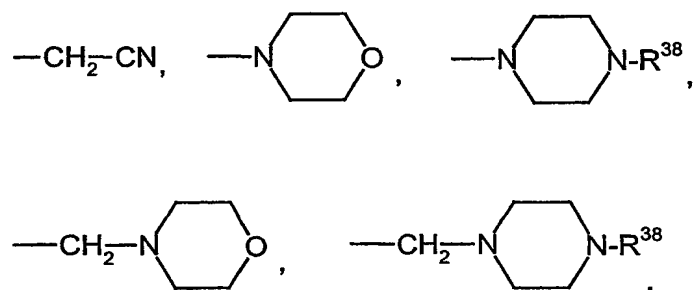
oder

R^4 für einen Rest der Formel $-CO-R^{37}$ steht,

10

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



15

$-(CH_2)_c-NR^{39}R^{40}$ oder $-CH_2-P(O)(OR^{41})(OR^{42})$ steht,

worin

20

R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

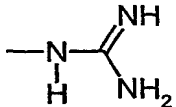
25

R⁴¹ und R⁴² gleich oder verschieden sind und (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

5 oder

R⁴ für einen 5-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Falle einer N-Funktion auch über diese, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, 10 Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Pyrrol oder durch (C₁-C₁₂)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, 15 (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶,
-NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ oder  substituiert sein kann,

20

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder 25 Trifluormethyl substituiert ist,

R⁴⁵ (C₁-C₆)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

30

R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

5

R⁴⁹ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

10

und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-

20 formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind

25 ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Physiologisch unbedenkliche, d. h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlor-

30 wasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure,

Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

- 5 Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydro-
10 abietylamin oder Methylpiperidin.

- Als „Hydrate“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten
15 sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate.
20 Gleichermäßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

- Als „Prodrugs“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein
25 können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

- (C₁-C₁₂)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Iso-
30 propyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen

wie z.B. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

- (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen.
- 5 Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₃-C₅)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
- 10 (C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt,
- 15 dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Alkoxycarbonyl.

- 20 (C₆-C₁₂)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl und Naphthyl.

- 5- bis 6-gliedriger, aromatischer oder gesättigter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht entweder für einen Hetero-
- 25 aromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist; beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, wobei Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind, oder für einen gesättigten
- 30 Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, oder für einen (C₅-C₆)-Cycloalkylrest, wie oben definiert; beispielsweise seien

genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny, Thiomorpholiny, Cyclopentyl und Cyclohexyl wobei Piperidiny, Morpholiny und Pyrrolidiny bevorzugt sind.

5 Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

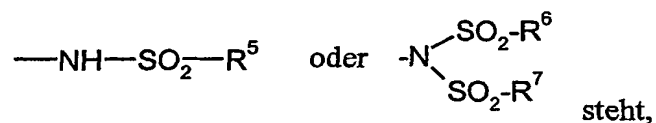
10

R² für Cyclopentyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

15

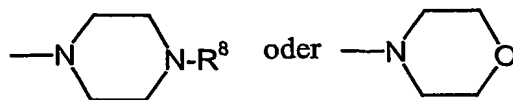
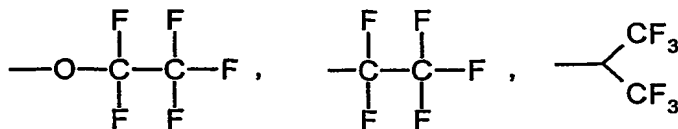
R⁴ für einen Rest der Formeln



worin

20

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



25

substituiert ist,

worin

R^8 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

5

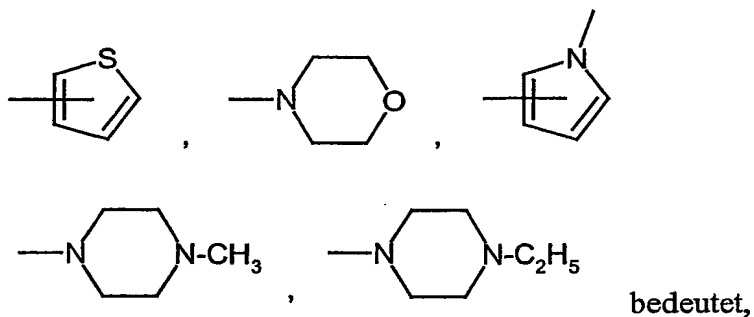
oder

R^5 , R^6 und/oder R^7 Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich
oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano,
10 Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist

oder

R^5 Chinolyl oder einen Rest der Formeln

15



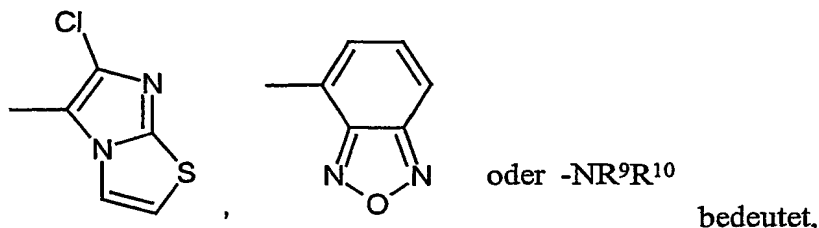
der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor
oder (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann

20

oder

R^5 einen Rest der Formeln

- 17 -

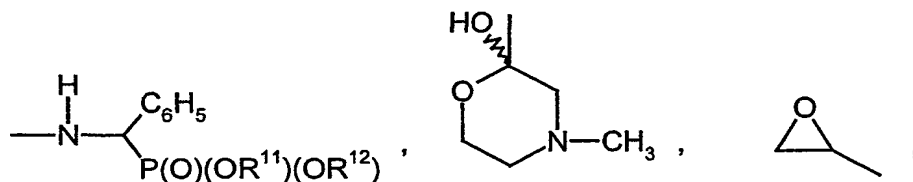


worin

- 5 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

- 10 R^4 für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



-CO- R^{13} oder -O- R^{14} steht,

15

worin

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

20

R^{13} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

R^{14} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ substituiert ist,

25

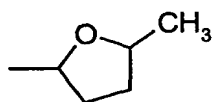
worin

5 R^{15} und R^{16} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert
sein kann, bedeuten,

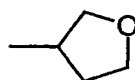
oder

10 R^4 für einen Rest der Formel $-NH-CO-NR^{17}R^{18}$ steht,
worin

15 R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -
Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen
Rest der Formeln



,



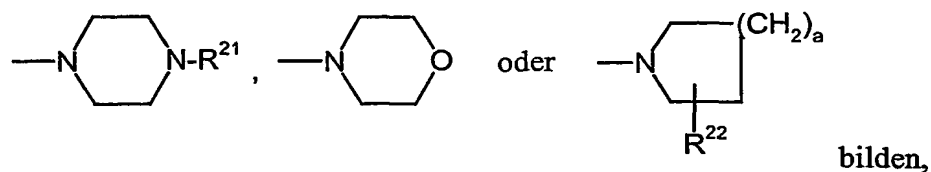
oder $-NR^{19}R^{20}$ substituiert ist,

worin

20 R^{19} und R^{20} gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten
oder

25 R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen heterocyclischen Ring der Formeln

- 19 -



worin

5 R^{21} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

10 R^{22} Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R^{17} und/oder R^{18} Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch $-SCF_3$ substituiert ist

15

oder

R^{17} Wasserstoff bedeutet und

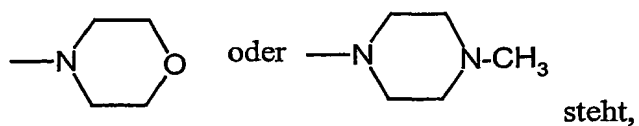
20 R^{18} einen Rest der Formel $-SO_2-R^{23}$ bedeutet,

worin

25 R^{23} (C_1-C_4) -Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln

- 20 -



oder

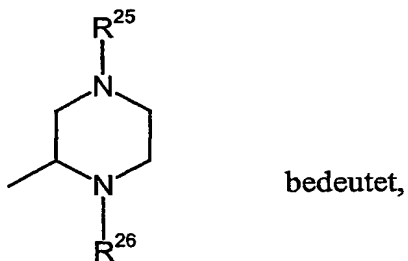
5 R^4 für einen Rest der Formel

-NH-CO- R^{24} steht,

worin

10

R^{24} einen Rest der Formel



15

worin

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl bedeuten,

20

oder

R^{24} (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

25

(C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel
 -(SO₂)_b-R²⁷ substituiert ist,

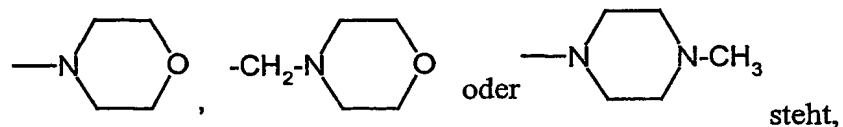
worin

5

b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln

10



oder

15

R⁴ für (C₁-C₁₁)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder
 verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln
 -NR²⁸R²⁹, -O-CO-R³⁰ oder -P(O){O-[(C₁-C₆)-Alkyl]}₂ substituiert ist,

worin

20

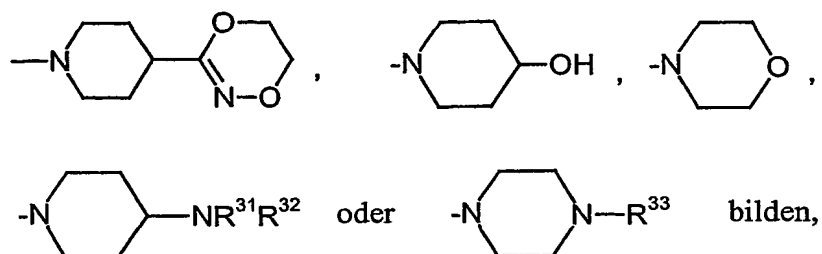
R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-
 Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy
 oder Phenyl substituiert ist,

oder

25

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
 einen heterocyclischen Ring der Formeln

- 22 -



worin

5 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

10 R^{33} (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

und

15 R^{30} (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

oder

20 (C₁-C₁₁)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln NR³⁴R³⁵ oder -O-CO-R³⁶ substituiert sein kann,

25

worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

R^{36} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

5

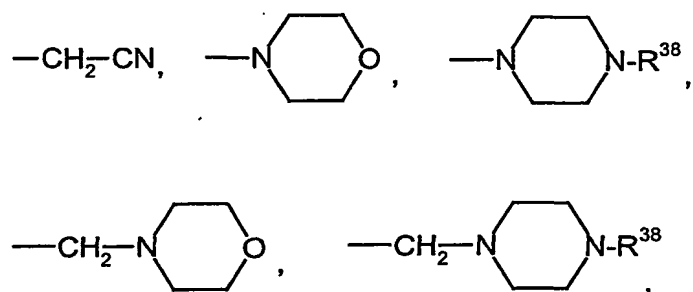
oder

R^4 für einen Rest der Formel $-CO-R^{37}$ steht,

10

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



15

$-(CH_2)_c-NR^{39}R^{40}$ oder $-CH_2-P(O)(OR^{41})(OR^{42})$ steht,

worin

20

R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

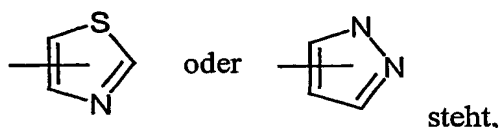
R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

25

R^{41} und R^{42} gleich oder verschieden sind und (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

5 oder

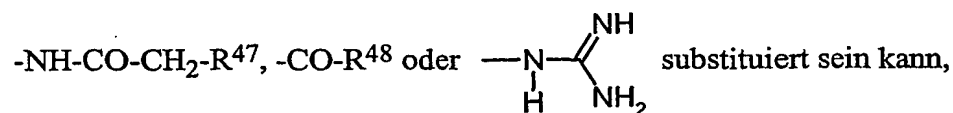
R^4 für einen Rest der Formel



10 der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

15 und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrrol oder durch (C_1-C_{12}) -Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

20 und/oder gegebenenfalls durch $-NR^{43}R^{44}$, $-NH-CO-CO-R^{45}$, $-NH-CO-R^{46}$,



worin

25 R^{43} und R^{44} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R⁴⁵ (C₁-C₅)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₅)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

5 R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

10 R⁴⁹ (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

15

und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

20 Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

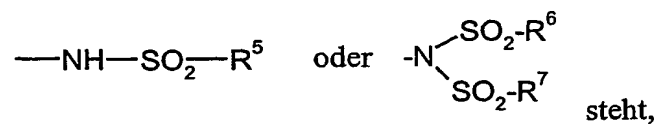
25 R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R² für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

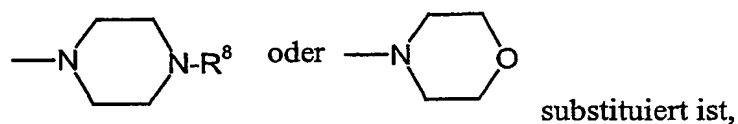
30 R⁴ für einen Rest der Formeln

- 26 -



worin

- 5 R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Vinyl oder $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ -Alkoxy oder durch Reste der Formeln



10

worin

R^8 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

15

oder

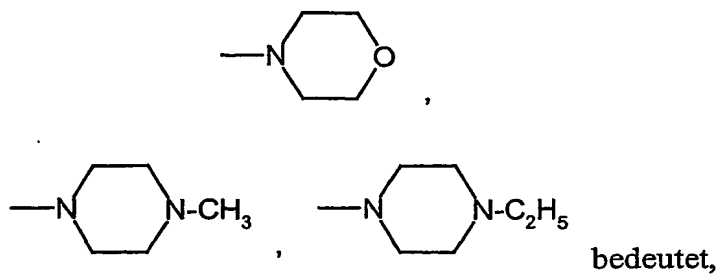
R^5 , R^6 und/oder R^7 Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Cyano, $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ -Alkyl oder $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ -Alkoxy substituiert ist

20

oder

R^5 einen Rest der Formeln

- 27 -



der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann

5

oder

R⁵ einen Rest der Formel -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

10

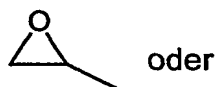
worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

15

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



20

-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

25

R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

5 worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

10 oder

R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

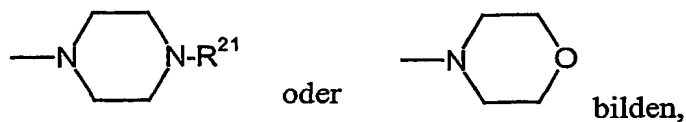
15

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

20

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



25

worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

30 oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

5 oder

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

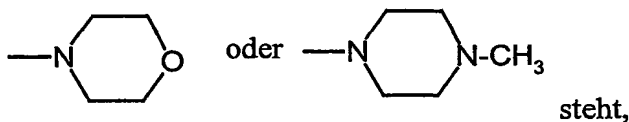
10

worin

R²³ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

15

oder für einen Rest der Formeln



20 oder

R⁴ für einen Rest der Formel

-NH-CO-R²⁴ steht,

25

worin

R²⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

30

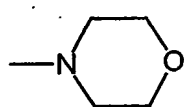
(C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel
 -(SO₂)_b-R²⁷ substituiert ist,

5 worin

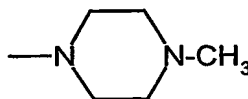
b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln

10



oder



steht,

oder

15 R⁴ für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder
 verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR²⁸R²⁹
 oder -O-CO-R³⁰ substituiert ist,

worin

20

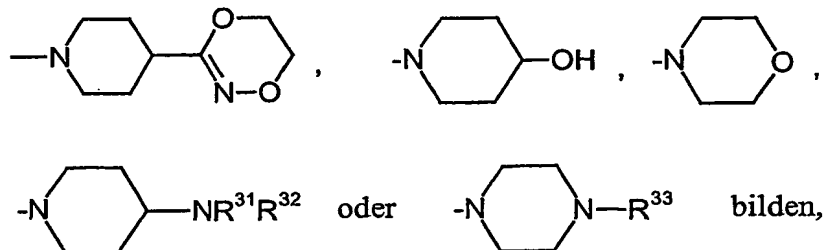
R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-
 Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy
 oder Phenyl substituiert ist,

25

oder

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
 einen heterocyclischen Ring der Formeln

- 31 -



worin

5 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten

10 R^{33} (C_1-C_4) -Alkyl, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist,

und

15 R^{30} (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

oder

20 (C_1-C_6) -Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann,

worin

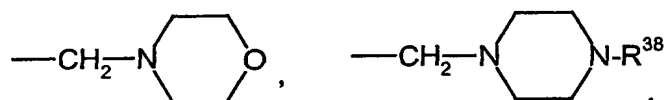
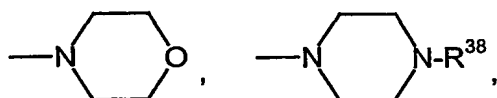
25

oder

R⁴ für einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{R}^{37}$ steht,

worin

5 R³⁷ für einen Rest der Formeln



oder $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ steht,

10

worin

R³⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

15

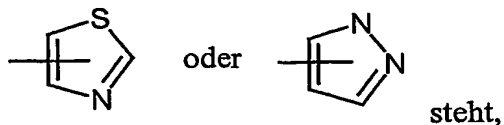
c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20

oder

R⁴ für einen Rest der Formel



25

der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

5

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl substituiert sein kann,

10

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷ oder -CO-R⁴⁸ substituiert sein kann,

worin

15

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R⁴⁶ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

20

R⁴⁷ Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet,

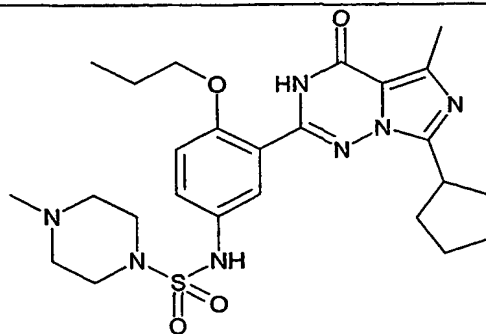
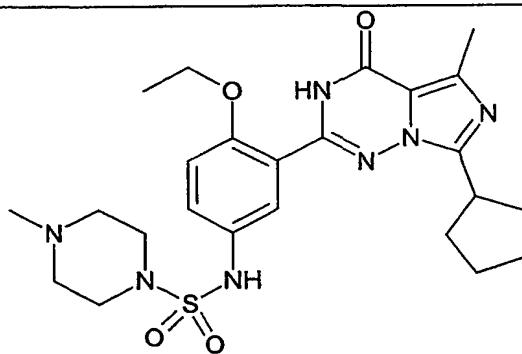
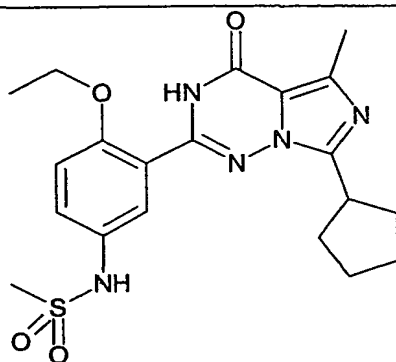
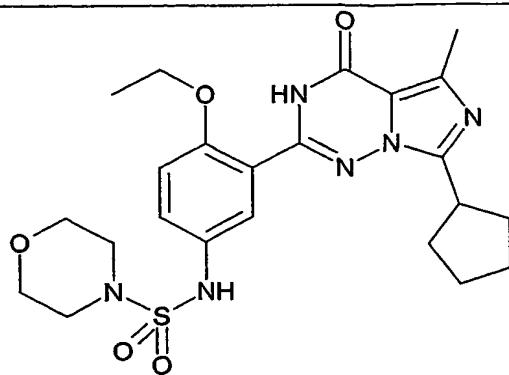
R⁴⁸ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

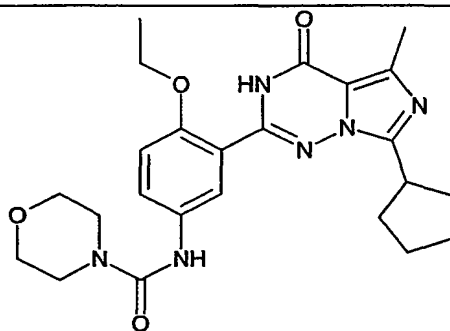
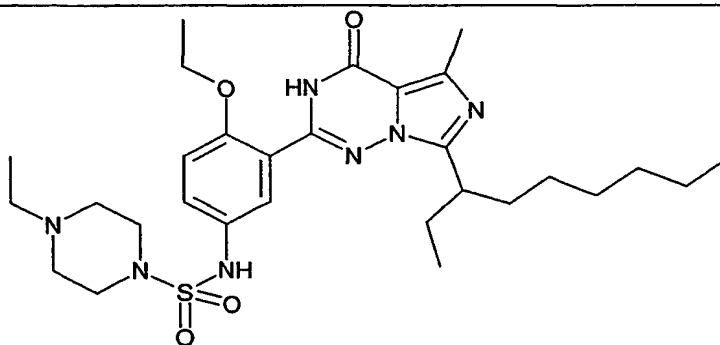
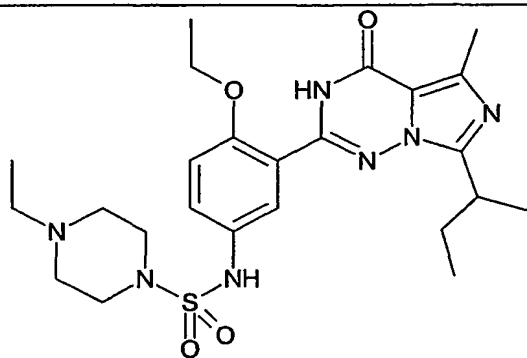
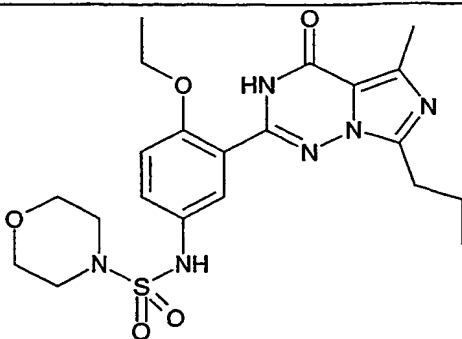
25

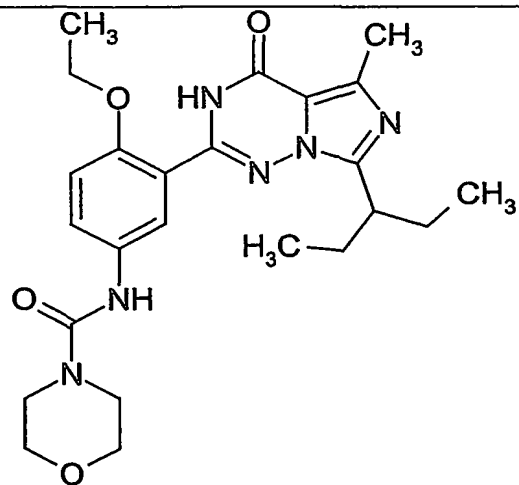
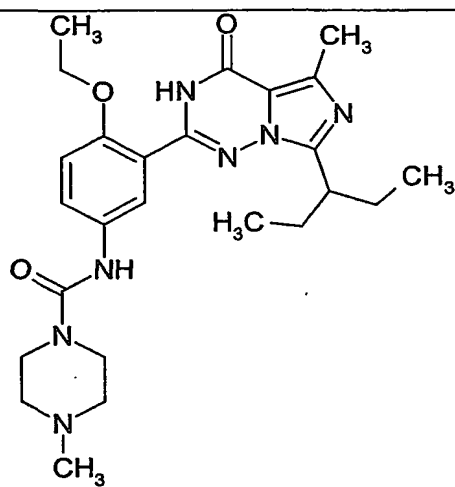
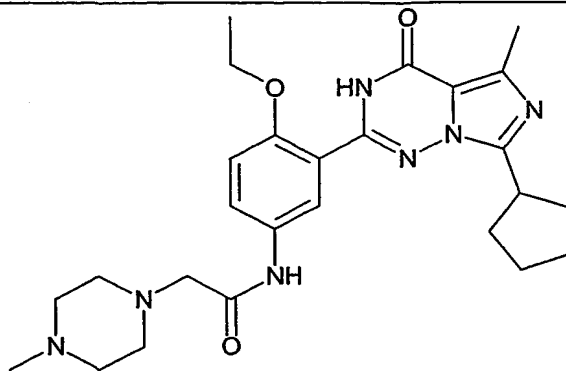
und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

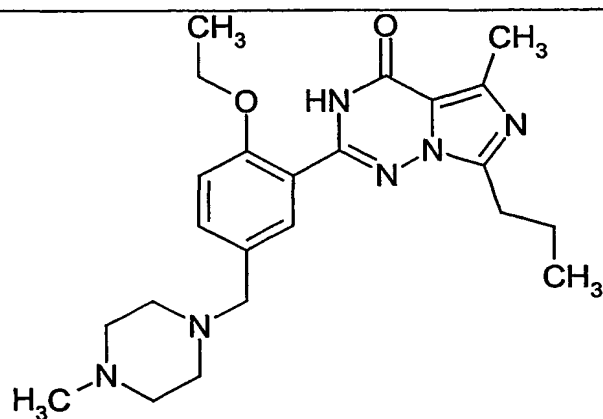
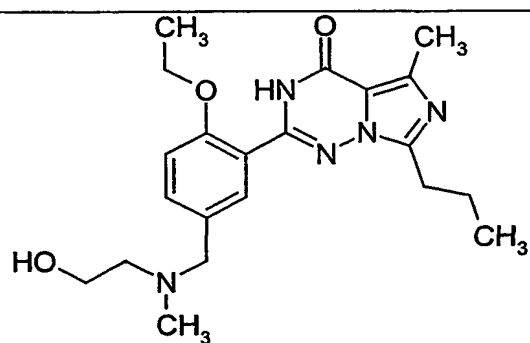
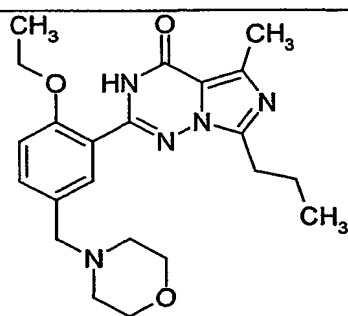
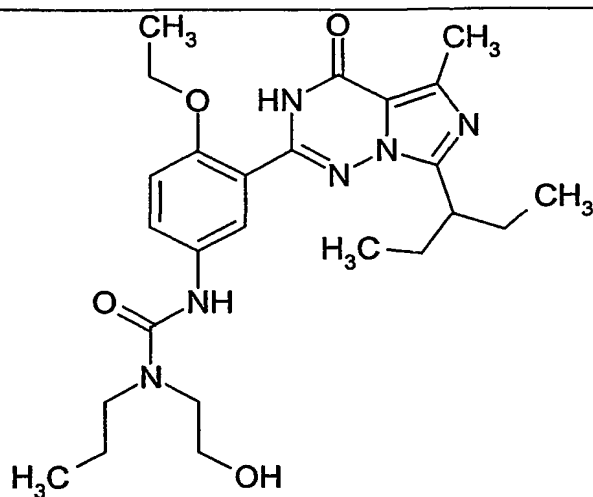
30

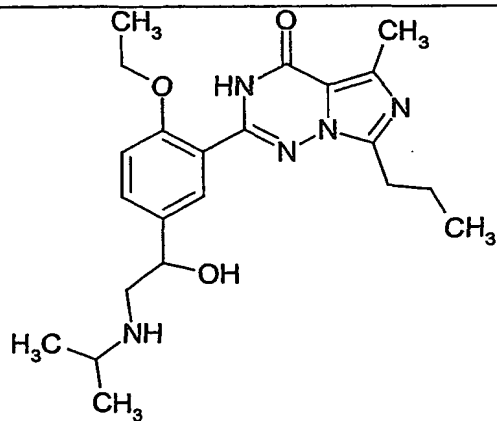
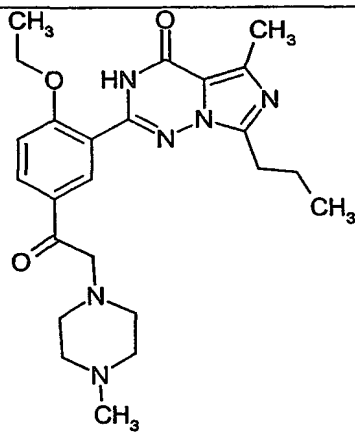
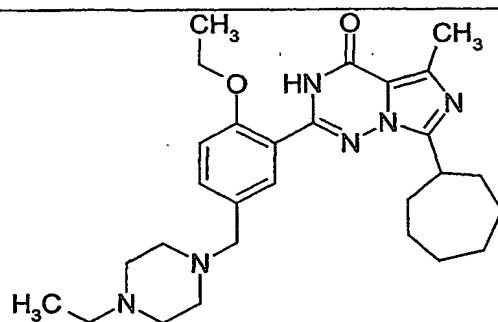
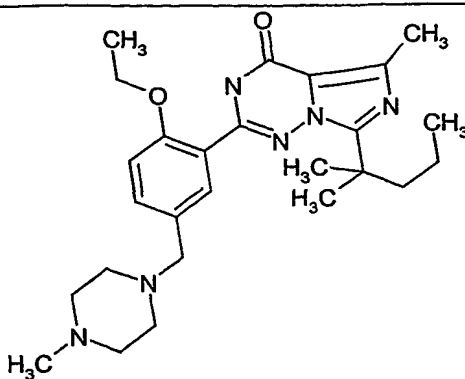
Ganz besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen mit den folgenden Strukturen:

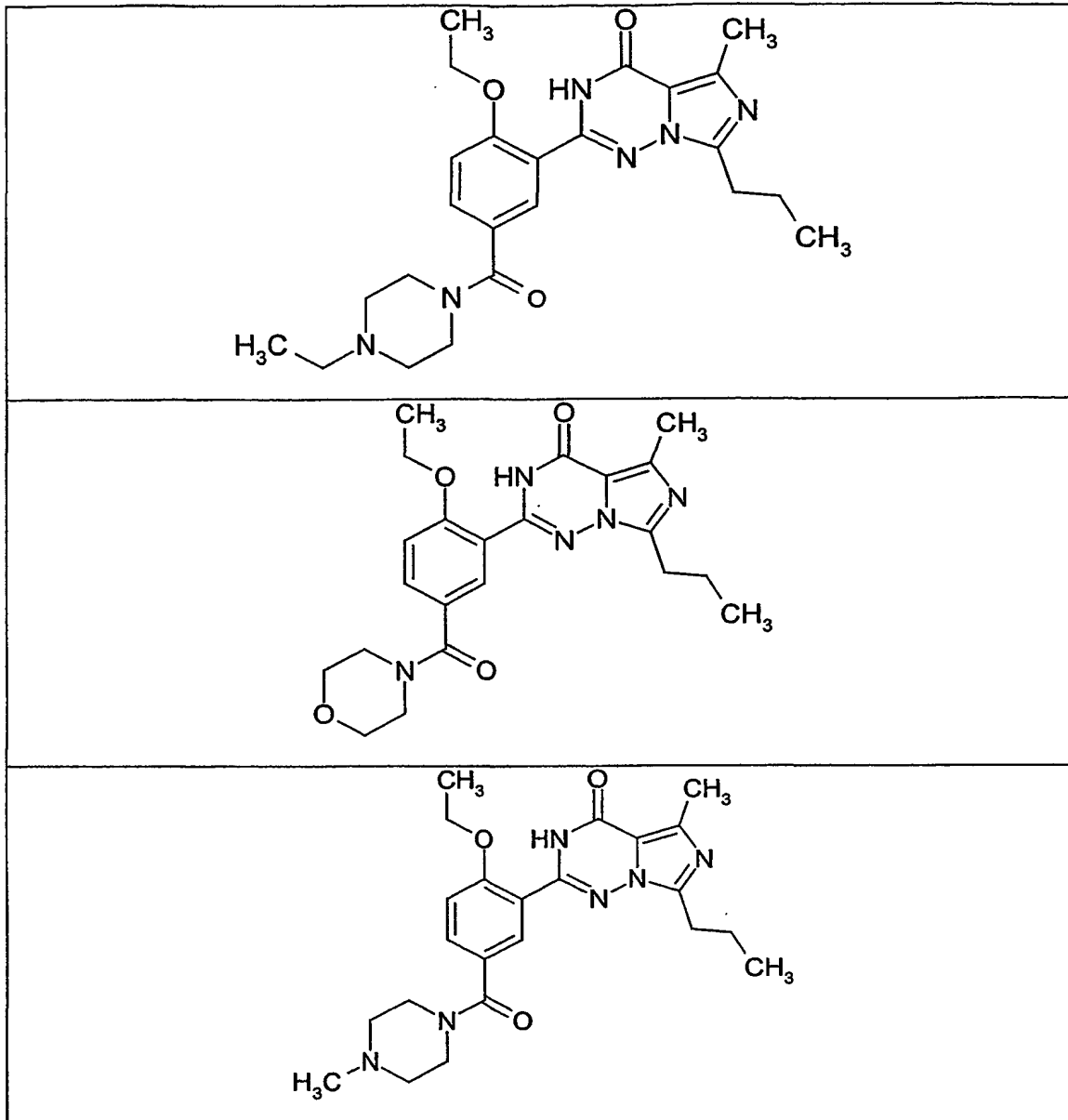










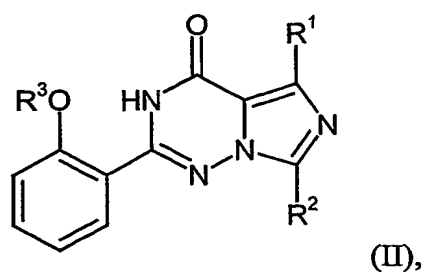


und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man

[A] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über ein Stickstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

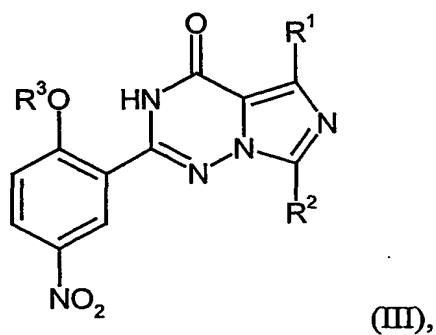
- 40 -



in welcher

5 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch Umsetzung mit HNO₃/CF₃CO₂H in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



10

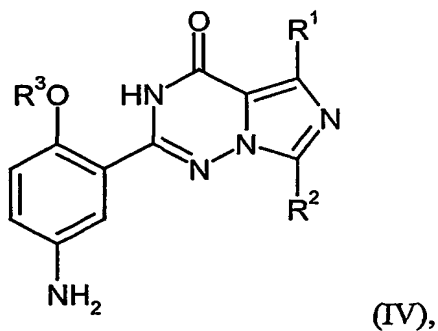
in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

15 überführt,

in einem nächsten Schritt mit H₂/Pd-C zu den Aminen der allgemeinen Formel (IV)

- 41 -



in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

5

reduziert

und

10 abschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

A – D (V),

worin

15 für den Fall, dass

A für die oben unter R^4 aufgeführten Reste R^5 , R^6 oder R^7 steht,

D für den Rest $-\text{SO}_2\text{Cl}$ steht

20

und für den Fall, dass

A für den oben unter R^4 aufgeführten Rest R^{24} steht,

25

D für den Rest $-\text{CO}-\text{Cl}$ steht

und für den Fall, dass

A für die oben unter R^4 aufgeführten Reste R^{17} oder R^{18} steht,

5 D für die Reste $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Cl}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ oder $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsmittels umgesetzt,

10 oder

[B] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über $-\text{NH}-\text{CO}$ gebundenen Rest steht, alternativ Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst mit einem bifunktionellen Spacer B und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

15



worin

20 für den Fall, dass

B einen Rest der Formel $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Cl}$ darstellt,

R^{49} und R^{50} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R^{27} umfassen

25

und für den Fall, dass

B einen Rest der Formel $\text{Cl}-\text{CO}-\text{OCCl}_3$ darstellt,

30

R^{49} und R^{50} den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R^{17} und R^{18} umfassen

und für den Fall, dass

B einen Rest der Formel $\text{ClSO}_2\text{-N=C=O}$ darstellt,

5

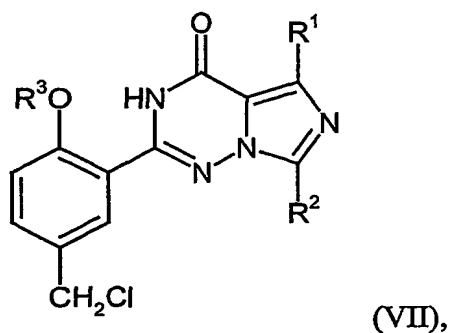
R^{49} und R^{50} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R^{23} umfassen,

gegebenenfalls in einem inerten Lösemitteln umgesetzt,

10

oder

[C] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über ein Kohlenstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (II) zunächst durch
15 Umsetzung mit Formaldehyd/HCl in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

20 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt

und abschließend nach für den Fachmann geläufigen Methoden

25

- mit Aminen zu den entsprechenden Benzylaminen,

- mit Phoshten zu den entsprechenden Phosphonaten,
- mit Azid und anschließend Alkinen zu den entsprechenden Triazolen

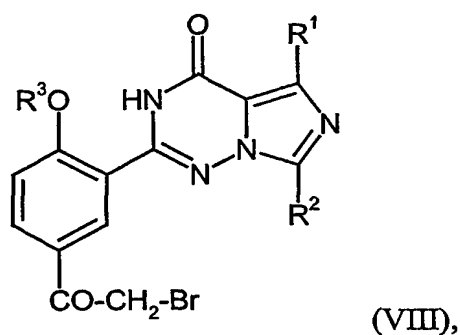
5

umsetzt,

oder

- 10 [D] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über $-CO-$ gebundenen Rest oder für einen der oben aufgeführten Heterocyclen steht,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) durch Umsetzung mit $Br-CH_2-CO-Br$ in Anwesenheit von $AlCl_3$ in die Verbindungen der allgemeinen
15 Formel (VIII)



in welcher

- 20 R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt

und abschließend nach für den Fachmann geläufigen Methoden

25

- mit SmJ_2 zu den entsprechenden Acetophenonen,

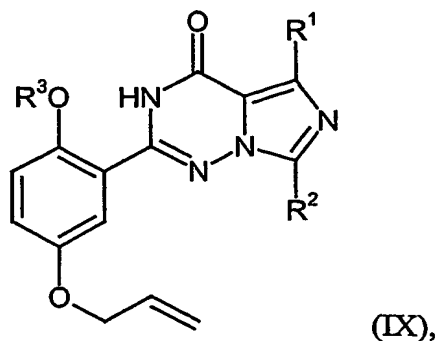
- 45 -

- mit Br_2/NaOH zu Carbonsäuren und anschließend Aminen zu den entsprechenden Amiden,
- 5 • mit $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$ zu Epoxiden und anschließend Aminen zu den entsprechenden α -Hydroxyaminen,
- mit KCN und anschließend Hydrazinen zu den entsprechenden Aminopyrazolen,
- 10 • mit Thioharnstoffen zu den entsprechenden 2-Aminothiazolen,
- mit Thioamiden zu den entsprechenden Thiazolen
- mit Phosphiten zu den entsprechenden β -Ketophosphonaten,
- 15 • mit Aminen zu den entsprechenden α -Aminoketonen

umsetzt

20 oder

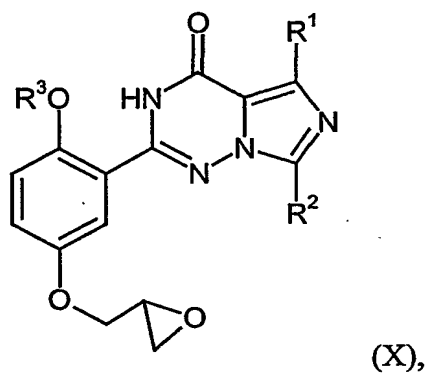
[E] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über ein Sauerstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



25 in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5 zunächst durch Umsetzung mit meta-Chlorperbenzoesäure (m-CPBA) in die Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

10 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt

und abschließend mit den entsprechenden Aminen der allgemeinen Formel (XI)

15



in welcher

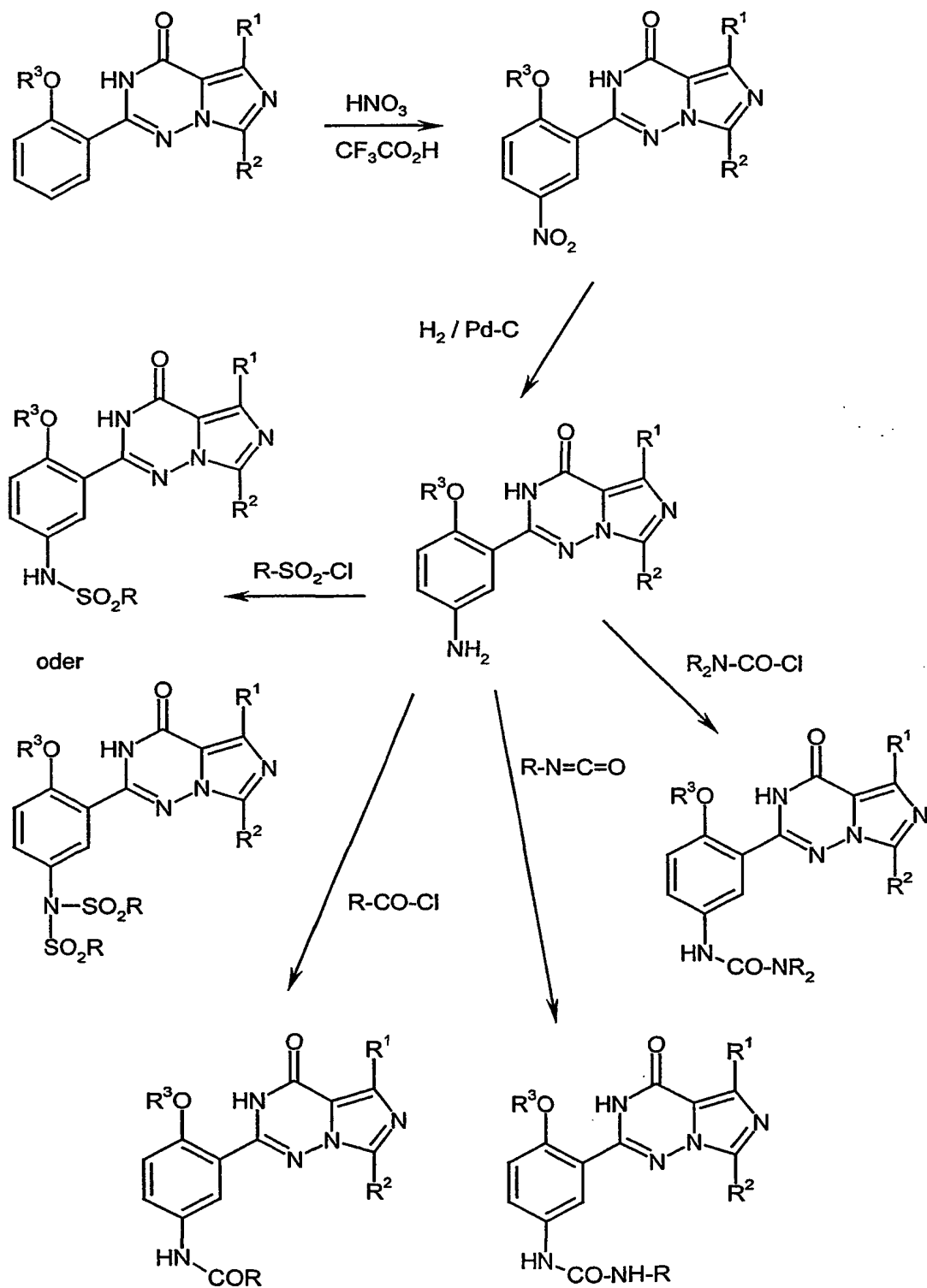
R¹⁵ und R¹⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

20

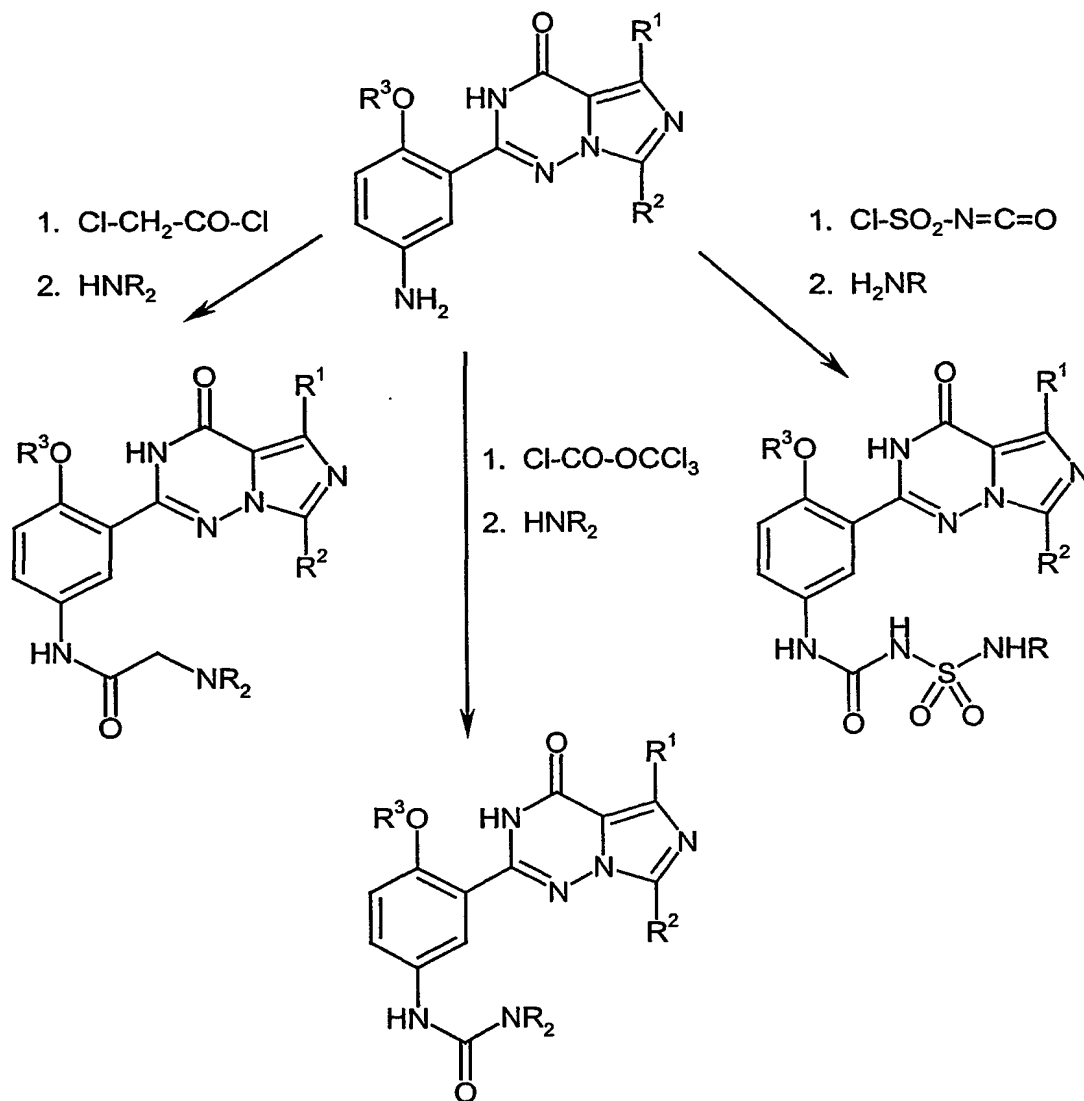
umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

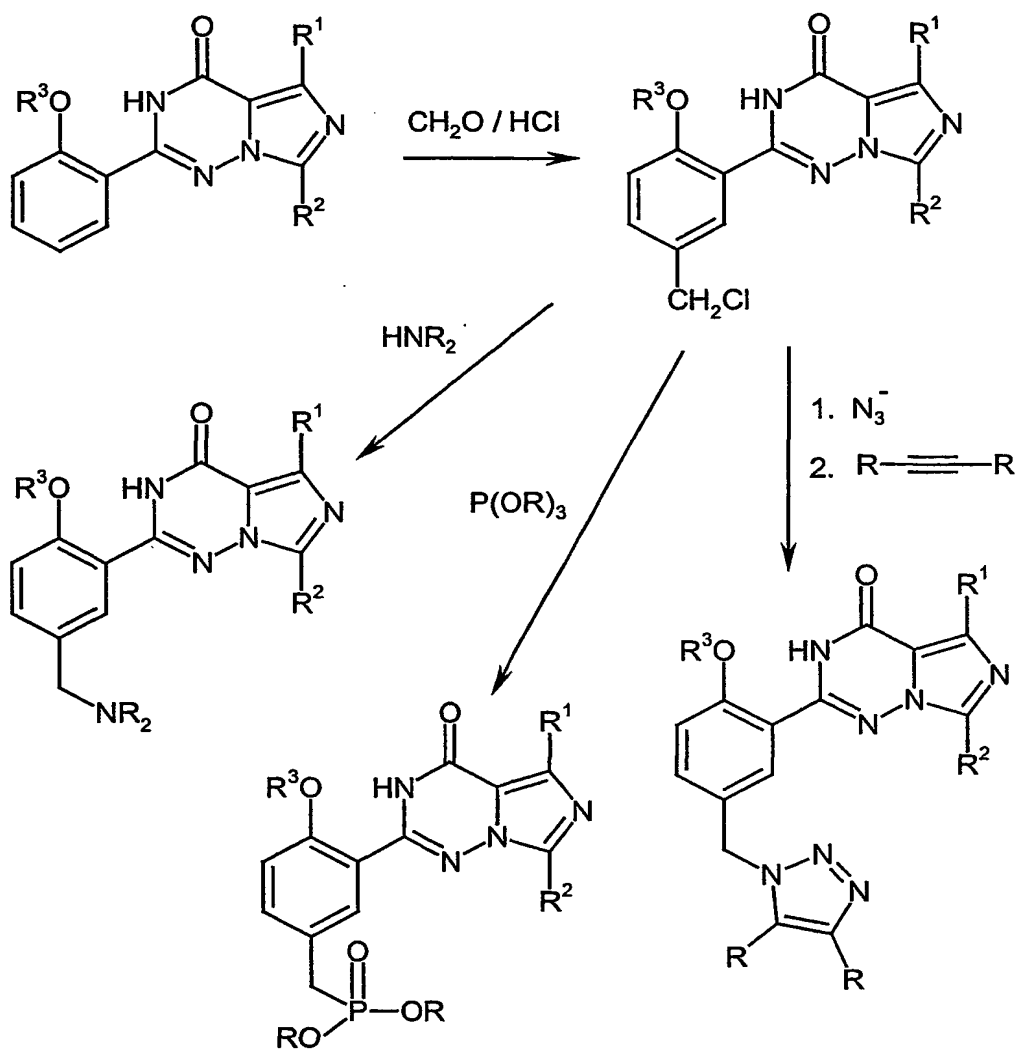
[A]



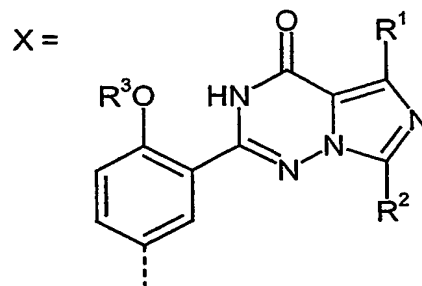
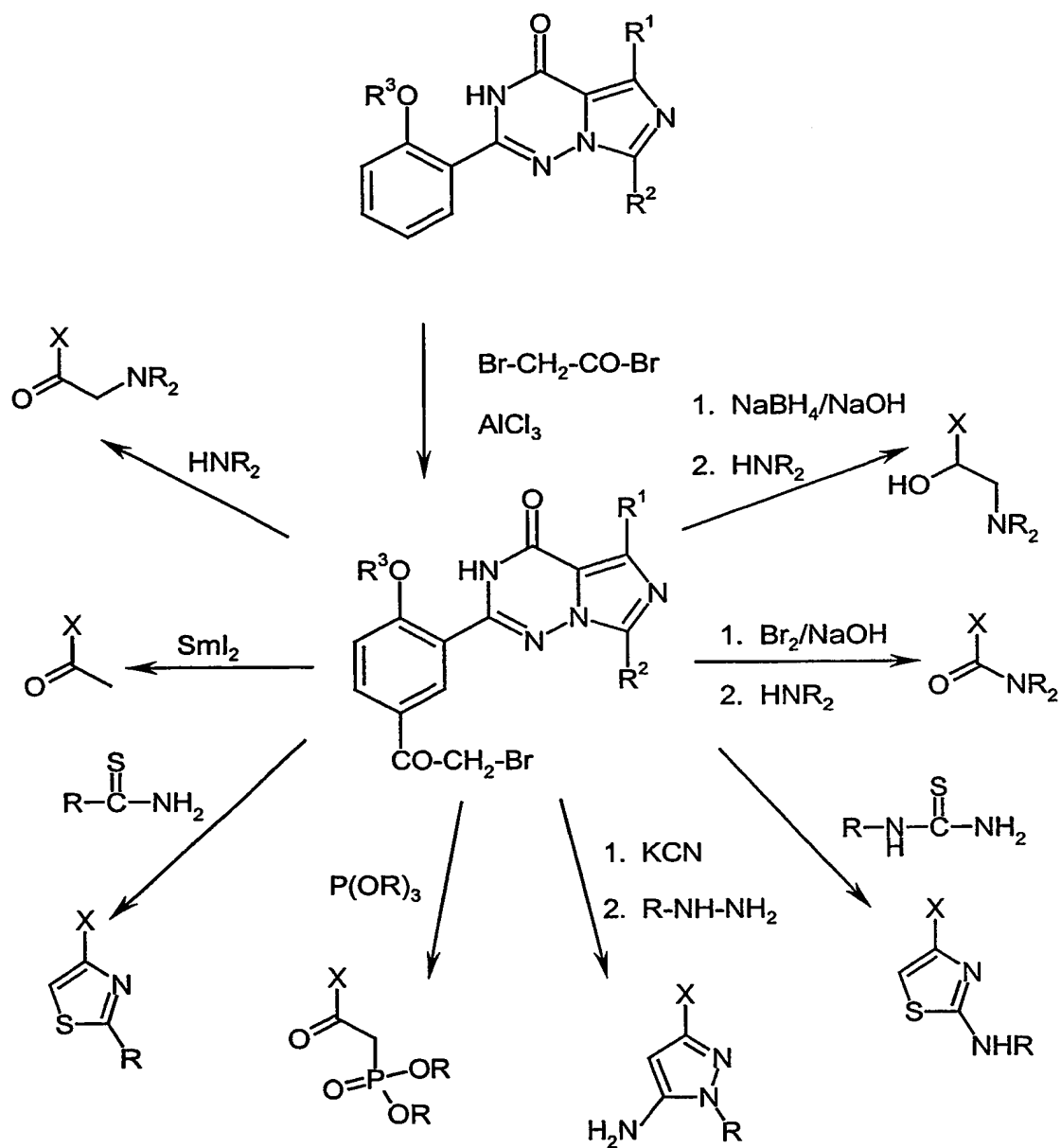
[B]



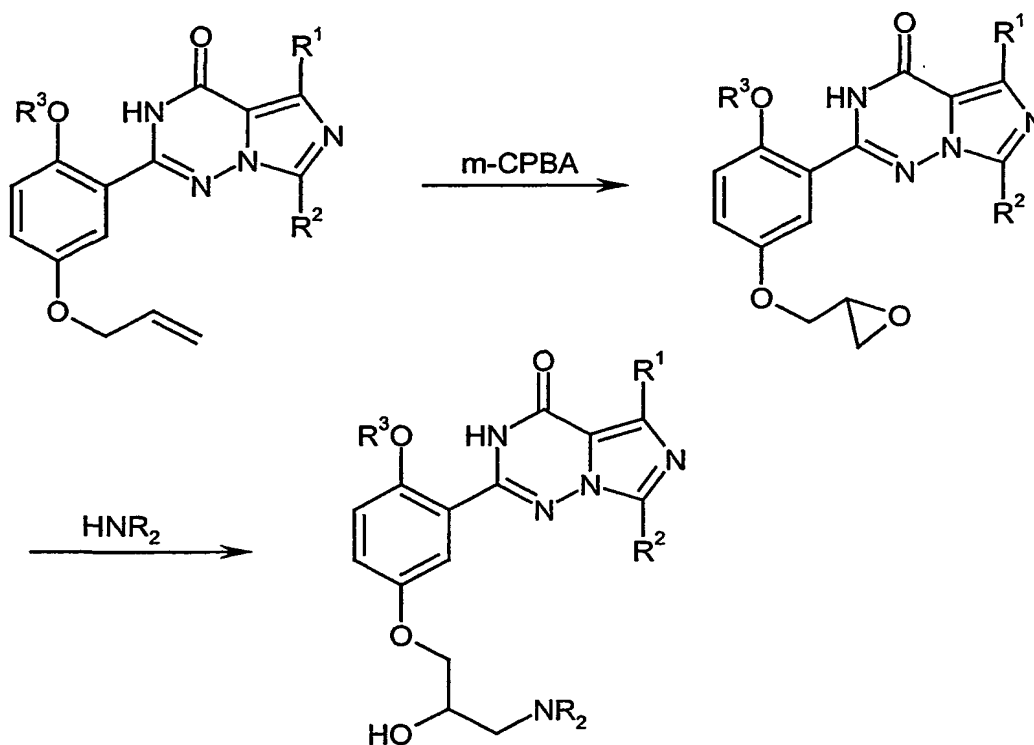
[C]



[D]



[E]



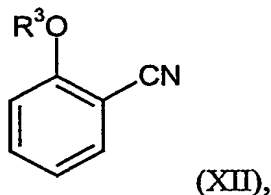
Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich die üblichen organischen
 5 Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören
 bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder
 Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdöl-
 fraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetra-
 10 chlormethan, Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Dime-
 thylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan
 oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu ver-
 wenden.

Die Reaktionstemperaturen können im allgemeinen in einem größeren Bereich
 15 variieren. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C ,
 bevorzugt von 0°C bis 70°C .

Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

- 5 Die Umsetzungen können beispielsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur und bei Normaldruck erfolgen.

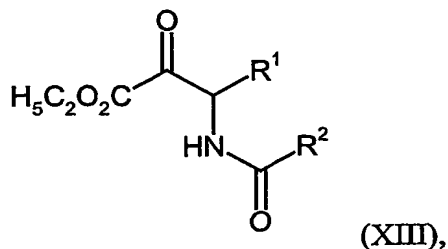
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



in welcher

R³ die oben angegebene Bedeutung hat,

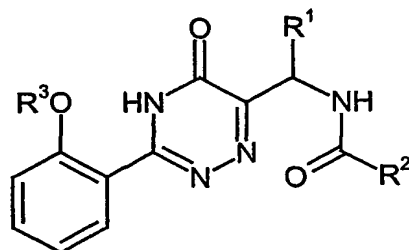
- 15 durch Umsetzung der Nitrilgruppe in die entsprechenden Amidine überführt, diese zunächst mit Hydrazin und dann mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

- 20 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)



(XIV),

in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

umsetzt und diese anschließend durch Einwirkung von POCl₃ zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II) cyclisiert. Für Einzelheiten dieses Verfahrens kann verwiesen werden auf die WO-A-99/24433, deren voller Inhalt hiermit durch Bezug eingeschlossen ist.

10

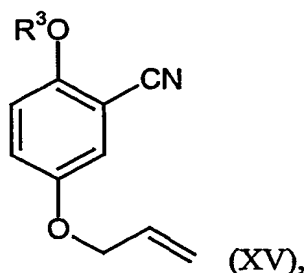
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (IV), (VII), (VIII) und (X) sind größtenteils neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V), (VI), (XI), (XII), (XIII) und (XIV)

15

sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind teilweise neu und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



(XV),

20

in welcher

R³ die oben angegebene Bedeutung hat,

durch Umsetzung der Nitrilgruppe in die entsprechenden Amidine überführt, diese mit Hydrazin und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) umsetzt und abschließend mit POCl_3 zu den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) cyclisiert.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

15

Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der cGMP-metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem Anstieg von cGMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

20

Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

25

Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeine Formel (I) geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-Konzentration heilsam ist, d.h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist einfach als 'cGMP-related diseases' bezeichnet). Hierzu zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskuläre Erkrankungen.

30

Unter dem Begriff „kardiovaskulären Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung fallen Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, 5 Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.

10 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeine Formel (I) auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen, cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödeme oder cerebrale Thrombose haben.

Daneben sind die vorliegenden Verbindungen auch geeignet zur Verbesserung der 15 Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), 20 post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krankheit, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschliesslich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit 25 corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung 30 von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie

insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der weiblichen sexuellen Dysfunktion.

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

- 5 Die cGMP-stimulierbare PDE II, die cGMP-hemmbar PDE III und die cAMP-spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca^{2+} -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die cGMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta
- 10 gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ^R Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).
- 15 Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl_2 , 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq $^3\text{HcAMP}$ oder $^3\text{HcGMP}$ enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10^{-6} mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms
- 20 gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, dass während der Inkubationszeit von 30 min ca. 50% des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat $^3\text{HcAMP}$ verwendet und dem Ansatz 10^{-6} mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca^{2+} -Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch 1 µM CaCl_2 und 0,1 µM Calmodulin zugesetzt. Die
- 25 Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 µl des Reaktionsansatzes werden mittels HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflussszintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50 % vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [^3H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [^3H] cGMP-SPA enzyme assay" der
- 30 Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der

PDE II wurde der [^3H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10^{-6} M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDE I wurden 10^{-7} M Calmodulin und $1\text{ }\mu\text{M}$ CaCl_2 zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE V wurde mit dem [^3H] cGMP SPA assay gemessen.

5

Grundsätzlich führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen dieses Typs zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

10

Die Untersuchung der kardiovaskulären Wirkungen wurden an normotonen und an SH-Ratten und an Hunden durchgeführt. Die Substanzen wurden intravenös oder oral appliziert.

15

Die Untersuchung auf erektionsauslösende Wirkung wurde am wachen Kaninchen durchgeführt [H. Naganuma, T. Egashira, J. Fuji, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 20, 177-183 (1993)]. Die Substanzen wurden oral oder parenteral appliziert.

20

Die neuen Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z. B. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

25

30

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiemitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung

von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z. B. perlingual, buccal, intravenös, nasal, rektal oder inhalativ.



Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration im allgemeinen Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg - 20 mg/kg verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z. B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg sinnvoll.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keineswegs beschränken sollen.

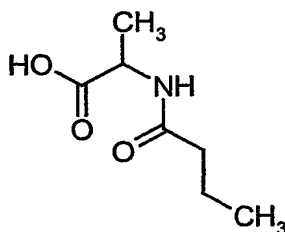
Bei den im folgenden aufgeführten Strukturformeln, in denen der Rest

 vorhanden ist, ist stets  gemeint.

Herstellung der Vorstufen

Beispiel 1A

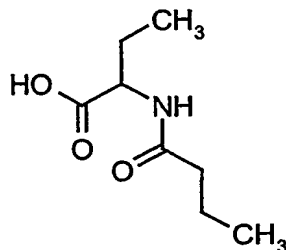
2-Butyrylaminopropionsäure



5

22.27 g (250 mmol) D,L-Alanin und 55.66 g (550 mmol) Triethylamin werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 59,75 g (550 mmol) Trimethylsilylchlorid werden zugetroft und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf -10°C werden 26.64 g (250 mmol) Buttersäurechlorid zugetropft und die resultierende Mischung 2 Stunden bei -10°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung werden 125 ml Wasser zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Aceton verrieben und die Mutterlauge abgesaugt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird in 3N Natronlauge gelöst und die resultierende Lösung bis zur Trockene eingedampft. Es wird mit konz. HCl aufgenommen und wieder bis zur Trockene eingedampft. Es wird mit Aceton verrührt, vom ausgefallenen Feststoff abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 28.2 g (71 %) eines zähen Öls, das nach einiger Zeit kristallisiert.

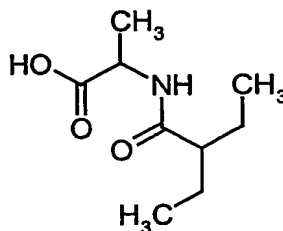
200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.84 (t, 3H); 1.22 (d, 3H); 1.50 (hex, 2H); 2.07 (t, 2H); 4.20 (quin., 1H); 8.09 (d, 1H).

Beispiel 2A**2-Butyrylamino-buttersäure**

- 5 25.78 g 2-Aminobuttersäure (250 mmol) und 55.66 g (550mmol) Triethylamin werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 59.75 g (550 mmol) Trimethylsilylchlorid werden zugetropft und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf -10°C werden 26.64 g (250 mmol) Buttersäurechlorid zugetropft und die resultierende
- 10 Mischung 2 Stunden bei -10°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung werden 125 ml Wasser zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit Natronlauge versetzt und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach dem Ansäuern wird der ausgefallene Feststoff 1 mal mit Wasser und 2 mal mit Petrolether verrührt
- 15 und im Vakuum bei 45°C getrocknet. 29.1 g (67 %) farbloser Feststoff.
- 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88 (2t, 6H); 1.51 (quart., 2H); 1.65 (m, 2H); 2.09 (t, 2H); 4.10 (m, 1H); 8.01 (d, 1H); 12.25 (s, m 1H).

Beispiel 3A

- 20 2-(2-Ethyl)-butanoylaminopropionsäure



Man legt 24,5 g (0,275 mol) D,L-Alanin in 250 ml Dichlormethan vor und setzt

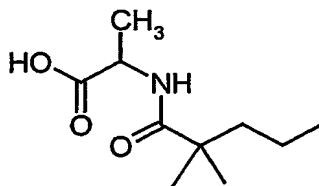
61,2 g (0,605 mol) Triethylamin hinzu. Man kühlt auf 0°C und tropft 65,7 g (0,605 mol) Trimethylsilylchlorid hinzu. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C. Man kühlt auf -10°C und tropft langsam 37 g (0,275 mol) 2-Ethylbuttersäurechlorid hinzu. Man lässt zwei Stunden bei -10°C und über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man kühlt im Eisbad und tropft 150 ml Wasser hinzu. Man setzt 50 g (1,25 mol) NaOH in 100 ml Wasser gelöst hinzu, trennt die wässrige Phase ab und engt sie ein. Der Rückstand wird erneut in Wasser aufgenommen, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, die wässrige Lösung wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

10 Ausbeute: 43,55 g (84,6 % der Theorie)

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0,91 (t, 6H); 1,5 (d, 3H); 1,52-1,73 (m, 4H); 1,99 (m, 1H); 4,61 (quin, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,76 (bs, 1H).

Beispiel 4A

15 2-(2,2-Dimethyl)-pentanoylamino-propionsäure



48,04 g (344,2 mmol) D,L-Alaninmethylester-hydrochlorid und 76,67 g (757,2 mmol) Triethylamin werden in 600 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C werden 56 g (344,2 mmol) 2,2-Dimethylpentansäurechlorid in 50 ml Dichlormethan zugetropft. Es wird 2 h bei RT gerührt, abfiltriert, mit 10%iger HCl-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit einer Lösung von 55 g (1377 mmol) Natriumhydroxid in 300 l Wasser versetzt. Man lässt 2 Stunden bei RT rühren, filtriert ab und dampft das Methanol im Vakuum ab. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäurelösung sauer gestellt und mit Essigsäureethylester (2 x) ausgeschüttelt. Die vereinigten Essigsäureethylesterphasen werden über Natriumsulfat

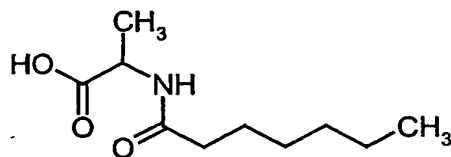
getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether kristallisiert.

Ausbeute: 30 g (40,5%)

Fp.: 168°C

5 Beispiel 5A

2-Heptanoylamino-propionsäure



- 30 g (291 mmol) D,L-Alaninmethylester-hydrochlorid und 64,77 g (640 mmol)
10 Triethylamin werden in 300 ml trockenem Methylenchlorid bei 0°C vorgelegt. Dazu
werden 43,24 g (291 mmol) Heptansäurechlorid in 50 ml Methylenchlorid zuge-
tropft. Man lässt auf RT kommen und rührt 2 h bei dieser Temperatur nach. Der
Niederschlag wird abfiltriert, die Methylenchloridphase mit gesättigter Natrium-
hydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt
15 und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der
Rückstand in 300 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 300 ml Wasser, in
denen 46,55 g (1164 mmol) Natriumhydroxid gelöst sind, zugegeben und 2 h bei RT
gerührt. Es wird filtriert, das Methanol wird abrotiert und die zurückbleibende
Wasserphase wird mit konz. Hcl auf pH 1-2 angesäuert. Das ausgefallene Produkt
20 wird abfiltriert und getrocknet. Durch Extrahieren der Wasserphase mit Essig-
säureethylester wird eine zweite Fraktion des Produktes gewonnen.

Ausbeute: 50 g (85,4%)

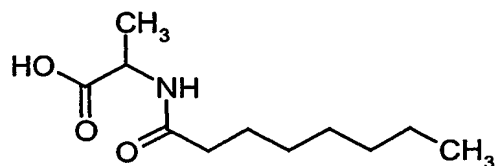
¹H-NMR (CD₃OD): 0,9 (t, 3H); 1,2 - 1,4 (m, 9H); 1,6 (quin., 2H); 2,2 (t, 2H); 4,38
(quar., 1H).

25

Beispiel 6A

2-Octanoylamino-propionsäure

- 63 -



Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels 1A aus 16,5 g
(0,185 mol) D,L-Alanin, 41,23 g (0,407 mol) Triethylamin, 44,27 g (0,407 mol)
5 Trimethylsilylchlorid und 30,12 g (0,185 mol) Octansäurechlorid. Das Produkt
kristallisiert aus Toluol/n-Hexan aus.

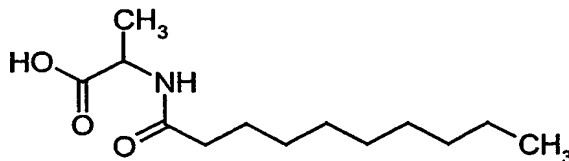
Ausbeute: 34,3 g (86%)

¹H-NMR (CD₃OD): 0,9 (t, 3H); 1,2 - 1,4 (m, 11H); 1,6 (quin. 2H); 2,2 (t, 2H); 4,35
(quar 1H).

10

Beispiel 7A

2-Decanoylamino-propionsäure

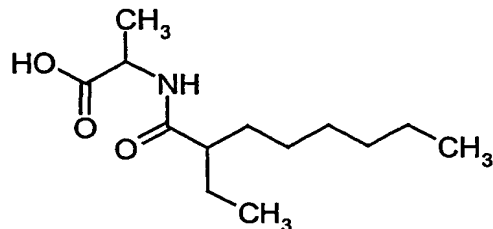


15

Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels 4A aus 19,0 g
(184 mmol) D,L-Alaninmethylester-hydrochlorid und 35,14 g (184 mmol) Decan-
säurechlorid.

Ausbeute: 37,3 g (83,2 %)

20 ¹H-NMR (CD₃OD): 0,9 (t, 3H); 1,2 - 1,4 (m, 15H); 1,6 (m, 2H); 2,2 (t, 2H); 4,35
(quar., 1H).

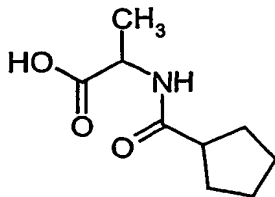
Beispiel 8A**2-(2-Ethyl)-octanoylamino-propionsäure**

- 5 18,6 g (0,211 mol) D,L-Alanin und 46,6 g (0,41 mol) Triethylamin werden in 300 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C werden 50,09 g (0,461 mol) Trimethylsilylchlorid zugetropft und 1 h bei Raumtemperatur, dann 1 h bei 40°C gerührt. Die Lösung wird auf -10°C gekühlt und 40 g (0,21 mol) 2-Ethyl-octansäurechlorid in 50 ml Dichlormethan zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur werden unter Eis-
- 10 kühlung 100 ml Wasser zugetropft und 10 Minuten nachgerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit noch 2 mal mit je 100 ml Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Toluol durch Zugabe von n-Hexan kristallisiert und bei 60°C getrocknet.

- 15 Ausbeute: 3,9 g (78,2%)

¹H-NMR (CDCl₃): 0,9 (m, 6H); 1,25 (pseudo s, 8H); 1,45 (d, 3H); 1,4 - 1,7 (m, 4H); 2,0 (m, 1H); 4,6 (quin. 1H); 6,1 (d, 1H).

20 **Beispiel 9A**

2-Cyclopentanoylamino-propionsäure

16,8 g (0,189 Mol)-D, L-Alanin und 41,98 g (0,415 Mol) Triethylamin werden in

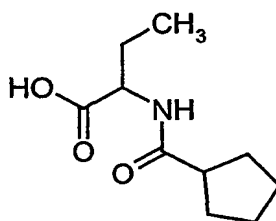
200 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C werden 45,07 g (0,415 mol) Trimethylsilylchlorid zugetropft und 1 h bei Raumtemperatur, dann 1 h bei 40°C gerührt. Die Lösung wird auf -10°C abgekühlt und 25 g (0,189 mol) Cyclopentancarbonsäurechlorid zugetropft. Es wird 2 h bei -10°C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung werden 100 ml Wasser zugetropft, 10 Min. nachgerührt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird mit 300 ml Wasser, danach mit 300 ml Diethylether nachgewaschen und anschließend bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 25,8 g (73,9% d.Th.)

¹H-NMR (CD₃OD): 1,35 (d, 3H); 1,5 - 1,9 (m, 8H); 2,7 (quin, 1H); 4,5 (quar., 1H):

Beispiel 10A

2-Cyclopentanoylamino-buttersäure



10.31 g 2-Aminobuttersäure (100 mmol) und 22.26 g (220 mmol) Triethylamin werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. 23.90 g (220 mmol) Trimethylsilylchlorid werden zugetropft und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf -10°C werden 13.26g (100mmol) Cyclopentancarbonsäurechlorid zugetropft und die resultierende Mischung 2 Stunden bei -10°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

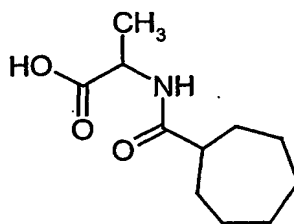
Unter Eiskühlung werden 50 ml Wasser zugetropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser und Dichlormethan verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt: 11.1 g (55 %) farbloser Feststoff. Die Dichlormethanphase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Toluol verrührt und der Niederschlag abgesaugt: 5.75 g (28 %) farbloser Feststoff.

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88 (t, 3H); 1.61 (m, 10H); 2.66 (m, 1H); 4.09

(hex., 1H); 7.97 (d, 1H); 12.44 (s, 1H).

Beispiel 11A

5 2-Cycloheptanoylamino-propionsäure



Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels 4A aus 20 g (143 mmol) D,L-Alaninmethylester-hydrochlorid und 23,02 g (143 mmol) Cycloheptansäure-chlorid.

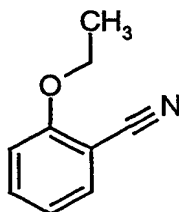
Ausbeute: 16 g (52,4 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,35 (d, 3H); 1,45 - 1,65 (m, 8H); 1,7 - 1,95 (m, 4H); 2,35 (m, 1H); 4,25 (quar., 1H).

15

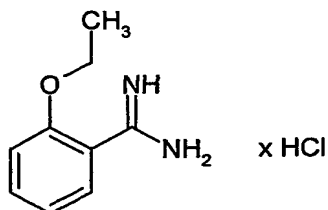
Beispiel 12A

2-Ethoxy-benzonitril



25 g (210 mmol) 2-Hydroxybenzonitril werden mit 87g Kaliumcarbonat und 34.3 g (314.8 mmol) Ethylbromid in 500 ml Aceton über Nacht refluxiert. Es wird vom Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 30.0 g (97 %) einer farblosen Flüssigkeit.

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.48 (t, 3H); 4.15 (quart., 2H); 6.99 (dt, 2H); 7.51 (dt, 2H).

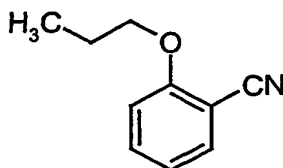
Beispiel 13A**2-Ethoxy-benzamidinhydrochlorid**

5

21.4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in 375 ml Toluol suspendiert und die Suspension auf 0°C abgekühlt. 200 ml einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gasentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 29.44 g (200 mmol) 2-Ethoxybenzonitril wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C (Bad) gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 100g Kieselgel und 950 ml Chloroform gegeben und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird abgesaugt und mit der gleichen Menge Methanol nachgewaschen. Die Mutterlauge wird eingedampft, der erhaltene Rückstand mit einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (9:1) verrührt, der Feststoff abgesaugt und die Mutterlauge eingedampft. Man erhält 30.4 g (76 %) farblosen Feststoff.

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.36 (t, 3H); 4.12 (quart., 2H); 7.10 (t, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.52 (m, 2H); 9.30 (s, breit, 4H).

20

Beispiel 14A**2-Propoxybenzonitril**

25

75 g (630 mmol) 2-Hydroxybenzonitril werden mit 174 g (1,26 Mol) Kaliumcarbonat und 232,3 g (1,89 Mol) n-Propylbromid in 1 l Aceton über Nacht refluxiert. Es wird vom Feststoff abfiltriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im

Vakuum destilliert.

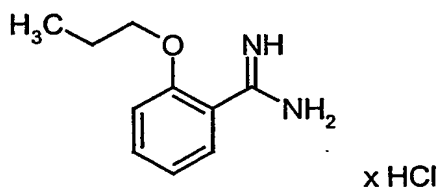
Kp.: 89°C (0,7 mbar)

Ausbeute: 95,1g (93,7 % d.Th.)

5

Beispiel 15A

2-Propoxybenzamidin-hydrochlorid



10

21,41 g (400 ml) Ammoniumchlorid werden in 400 ml Toluol suspendiert und auf 0-5°C gekühlt. 200 ml einer 2 M Lösung von Triethylaluminium in Hexan werden zugetropft und die Mischung bis zur beendeten Gasentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 32,2 g (200 mmol) 2-Propoxybenzonitril wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 80°C (Bad) gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung zu einer Suspension von 300 g Kieselgel und 2,85 ml eisgekühltem Chloroform gegeben und 30 Minuten gerührt. Es wird abgesaugt und mit der gleichen Menge Methanol nachgewaschen. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 500 ml einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (9:1) verrührt, der Feststoff abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird mit Petrolether verrührt und abgesaugt. Man erhält 22,3 g (52%) Produkt.

15

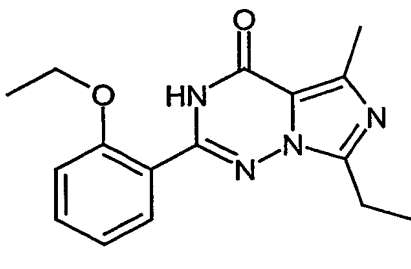
20

200 MHz ¹H-NMR (CD₃OD): 1,05 (t, 3H); 1,85 (sex, 2H); 4,1 (t, 2H); 7,0 - 7,2 (m, 2H); 7,5 - 7,65 (m, 2H).

25

Beispiel 16A

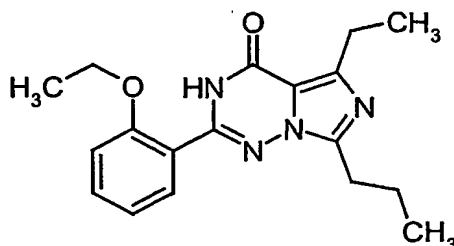
2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 7.16 g (45 mmol) 2-Butanoylamino-propionsäure (Beispiel 1A) werden mit 10.7 g Pyridin in 45 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin zum Rückfluss erhitzt. 12.29 g (90 mmol) Oxalsäuremonoethylesterchlorid werden langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wird 3 Stunden refluxiert. Es wird auf Eiswasser gegossen, 3 mal mit Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 15 ml Ethanol aufgenommen und mit 2.15 g Natriumhydrogencarbonat 2.5 Stunden refluxiert. Die abgekühlte Lösung wird filtriert.
- 10 Zu einer Lösung von 9.03 g (45 mol) 2-Ethoxy-benzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A) in 45 ml Ethanol werden unter Eiskühlung 2.25 g (45 mmol) Hydrazinmonohydrat zugetropft und noch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Suspension wird die oben beschriebene ethanolische Lösung getropft und 4 Stunden bei 70°C gerührt. Nach Filtration wird die Lösung eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt und die organische Phase nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingedampft.
- 15 Der Rückstand wird in 60 ml 1,2-Dichlorethan aufgenommen und es werden 7.5 ml Phosphoroxotrichlorid zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren unter Rückfluss wird abgekühlt, mit Dichlormethan verdünnt und 2 mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie mit Essigsäureethylester und Kristallisation ergeben 4.00 g (28.0 % d. Th.) weißer Feststoff.
- 20 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 1.02 (t, 3H), 1.56 (t, 3H), 1.89 (hex, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 4.26 (quar, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.50 (dt, 1H), 8.17 (dd, 1H), 10.00 (s, 1H);
- 25 DC: R_f=0.42 (Dichlormethan:Methanol = 95:5).

Beispiel 17A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorshrift des Beispiels 16A aus 29,06 g (167,8 mmol) 2-Butanoylaminobuttersäure (Beispiel 2A) und 33,6 (167,8 mmol) 2-Ethoxy-benzamidinhydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel (Eluens: CH₂Cl₂ / CH₃OH 50:1).

10

Ausbeute: 7,4 g (12,4%)

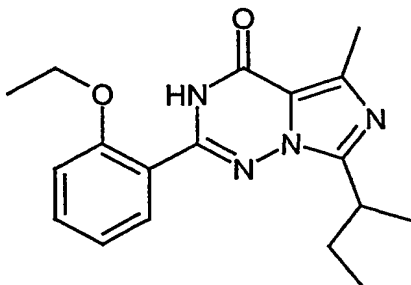
R_f = 0,46 (CH₂Cl₂ / CH₃OH = 20:1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1,32 (t, 3H); 1,57 (t, 3H); 1,94 (m, 8H); 3,03 (quart, 2H); 3,64 (quin, 1H); 4,27 (quart, 2H); 7,06 (d, 1H); 7,12 (t, 1H); 7,50 (dt, 1H); 8,16 (dd, 1H); 9,91 (s, 1H).

15

Beispiel 18A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(1-ethylpropyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



20

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 21,45 g (0,1 mol) 2-(2-Ethyl)-butyrylamino-propionsäure (Beispiel 3A) und 20,6 g (0,1 mol) 2-Ethoxybenz-amidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch

Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 60:1 als Eluens.

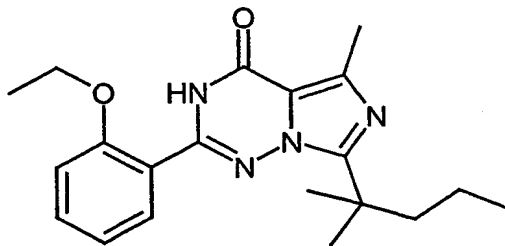
Ausbeute: 7.22 g (21.3 % d. Th.).

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 0.87 (t, 6H), 1.57 (t, 3H), 1.88 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 4.28 (quar, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (dt, 1H), 8.15 (dd, 1H).

5

Beispiel 19A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(1,1-dimethylbutyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



10

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 22,85 g (0,1 mol) 2-(2,2-Dimethyl)pentanoylamino-propionsäure (Beispiel 4A) und 20,6 g (0,1 mol) 2-Ethoxybenzamidinhydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel (Eluens: CH₂Cl₂ / CH₃OH = 50:1).

15

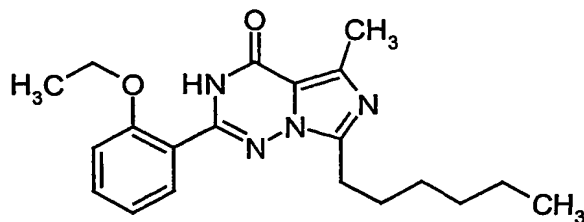
Ausbeute: 6,56 g (18,5%)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): 0,82 (t, 3H); 1,1 (m, 2H); 1,45 (t, 3H); 1,5 (s, 6H); 1,95 (m, 2H); 2,57 (s, 3H); 4,2 (quar., 2H); 7,1 (t, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,52 (dt, 1H); 7,72 (dd, 1H).

20

Beispiel 20A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-hexyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



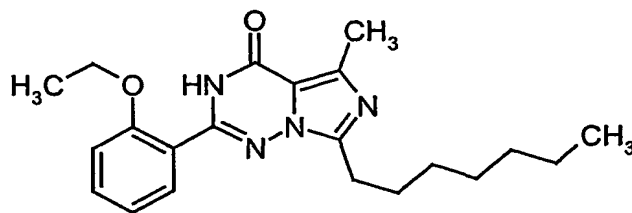
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 14,1 g (70 mmol) 2-Heptanoylamino-propionsäure (Beispiel 5A) und 14,05 g (70 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether / Essigsäureethylester 1:1 als Eluens.

Ausbeute: 3,5 g (14,1%)

¹H-NMR (CD₃OD): 0,9 (t, 3H); 1,3 - 1,45 (m, 6H); 1,4 (t, 3H); 1,7 - 1,9 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,1 (t, 2H); 4,2 (quar., 2H); 7,1 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,05 (td, 1H); 7,7 (dd, 1H).

Beispiel 21A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-heptyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



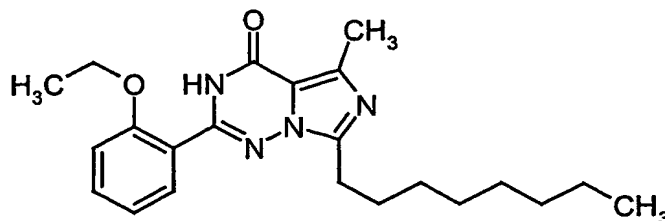
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 14,7 g (68,1 mmol) 2-Octanoylamino-propionsäure (Beispiel 6A) und 13,66 g (68,1 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol 50:1 als Eluens.

Ausbeute: 4,65 g (18,5 %), Öl

¹H-NMR (CD₃OD): 0,85 (t, 3H); 1,2 - 1,4 (m, 8H); 1,45 (t, 3H); 2,8 (quin, 2H); 2,6 (s, 3H); 3,0 (t, 2H); 4,2 (quar, 2H); 7,1 (t, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,55 (td, 1H), 7,7 (dd, 1H).

Beispiel 22A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-nonyl-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]-triazin-4-on



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 17,0 g (70 mmol) 2-Decanoylamino-propionsäure (Beispiel 7A) und 14,05 g (70 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether / Essigsäureethylester 1:1 als Eluens.

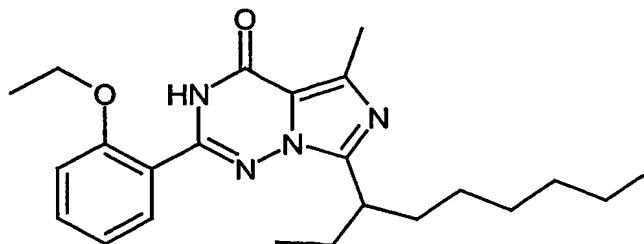
Ausbeute: 3,5 g (14,1 %)

¹H-NMR (CD₃OD): 0,9 (t, 3H); 1,3 - 1,45 (m, 6H); 1,4 (t, 3H); 1,7 - 1,9 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 3,1 (t, 2H); 4,2 (quar., 2H); 7,1 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,05 (td, 1H), 7,7 (dd, 1H).

15

Beispiel 23A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



20

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 10.95 g

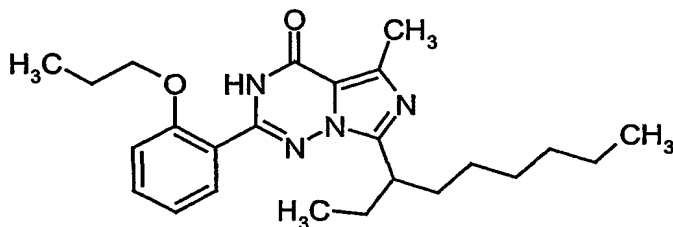
(45 mmol) 2-(2-Ethyl)-octanoylamino-propionsäure (Beispiel 8A) und 9.03 g (45 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester.

Ausbeute: 7.22 g (21.3 % d. Th.).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 0.75-0.90 (m, 6H), 1.10-1.40 (m, 8H), 1.50 (t, 3H), 1.80-2.05 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 3.40 (quin., 1H), 4.30 (t, 2H), 7.05-7.20 (pseudo quar, 2H), 7.50 (td, 1H), 8.20 (dd, 1H), 10.40 (s, 1H).

10 **Beispiel 24A**

2-(2-Propoxyphenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



- 15 Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 10,95 g (45 mmol) 2-(2-Ethyl)-octanoylamino-propionsäure (Beispiel 8A) und 9,66 g (45 mmol) 2-Propoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol 60:1 als Eluens.

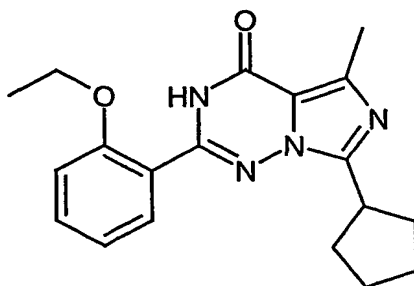
- 20 Ausbeute: 3,7 g (20 %), gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,75 - 0,9 (m, 6H); 1,15 (t, 3h); 1,1 - 1,35 (m, 8H); 1,75 - 2,1 (m, 6h); 2,7 (s, 3H); 3,4 (quin, 1H); 4,2 (t, 2H); 7,05 - 7,2 (pseudo quar, 2H); 7,5 (td, 1H), 8,2 (dd, 1H); 10,2 (breit, 1H).

25

Beispiel 25A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



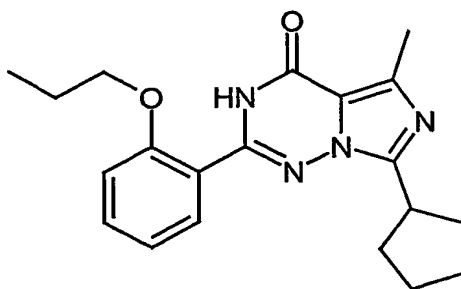
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 19,9 g (100 mmol) 2-Cyclopentanoylamino-propionsäure (Beispiel 9A) und 20 g (100 mmol) Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 50:1.

Ausbeute: 7,1 g (20,9 %)

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): ,45 (t, 3H); 1,65 – 1,80 (m, 2H); 1,80 – 2,00 (m, 4H); 2,05 – 2,20 (m, 2H); 2,60 (s, 3H); 3,65 (quin., 1H); 4,20 (quar., 2H); 7,10 (t, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,70 (d, 1H).

Beispiel 26A

2-(2-Propoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 8.33 g (45.0 mmol) 2-Cyclopentanoylamino-propionsäure (Beispiel 9A) und 9.65 g (45.0 mmol) 2-Propoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 15A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 50:1 als Eluens. Das Produkt kann aus Essig-säureethylester/Petrolether kristallisiert werden.

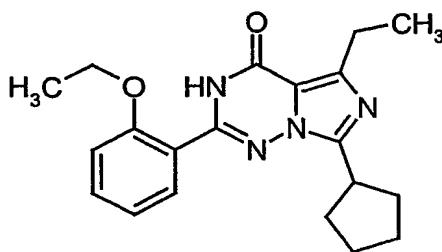
Ausbeute: 1.82 g (11.5 % d. Th.) weißer Feststoff.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 1.15 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 2.15 (m, 2H),

2.65 (s, 3H), 3.65 (quin., 1H), 4.15 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.50 (td, 1H), 8.20 (dd, 1H).

5 **Beispiel 27A**

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-ethyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



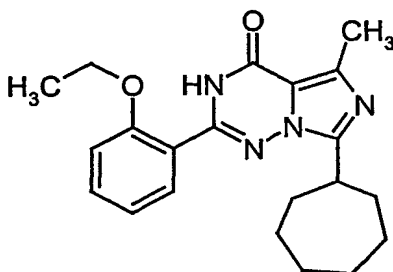
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 8,77 g (44 mmol) 2-Cyclopentanoylamino-buttersäure (Beispiel 10A) und 8,83 g (44 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Cyclohexan / Essigsäureethylester (6:4) als Eluens.

Ausbeute: 0,355 g (6,7 %), weißer Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): 1,32 (t, 3H); 1,57 (t, 3H); 1,94 (m, 8H); 3,03 (quar, 2H); 3,64 (quin, 1H); 4,27 (quar, 2H), 7,06 (d, 1H); 7,12 (t, 1H); 7,50 (t, 1H); 8,16 (dd, 1H); 9,91 (s, 1H).

20 **Beispiel 28A**

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 14,9 g

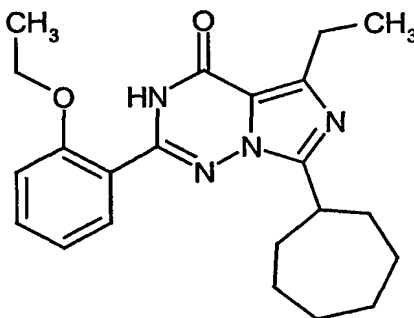
(70 mmol) 2-Cycloheptanoylamino-propionsäure (Beispiel 11A) und 14 g (70 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13). Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid / Methanol 10:1, anschließend 50:1 als Eluens.

5 Ausbeute: 5.35 g (20,9%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1,45 (t, 3H); 1,6 - 2,0 (m, 10H); 2,1 - 2,2 (m, 2H); 2,7 (s, 3H); 3,65 (quin., 1H); 4,2 (quar., 2H); 7,1 (t, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,6 (td, 1H); 7,75 (dd, 1H).

10 Beispiel 29A

2-(2-Ethoxyphenyl)-5-ethyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



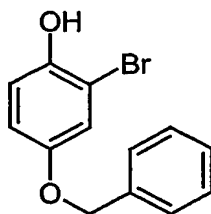
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 16A aus 1,02 g
15 (4,5 mmol) 2-Cycloheptanoylamino-buttersäure (Beispiel 12A) und 0,98 g (4,9 mmol) 2-Ethoxybenzamidin-hydrochlorid (Beispiel 13A). Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Essigsäureethylester / Cyclohexan 1:1.

Ausbeute: 0,391 mg (14 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.21 (t, 3H, CH_3), 1.30 (t, 3H, CH_3), 1.40 -
20 2.01 (m, 12H, CH_2), 2.86 (g, 2H, CH_2), 3.32 (m, 1H, CH), 4.10 (g, 2H, CH_2), 7.05 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 11.50 (bs, 1H, NH).

Beispiel 30A

25 4-Benzoyloxy-2-bromphenol



183 g 4-Benzyloxyphenol (914 mmol) werden gem. Literatur (J.C.S Perkin 1, 1981, 2123) bromiert. Nach Umkristallisation aus Petrolether (mit 5 % Ether) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

5 Ausbeute: 189 g (74.1 % der Theorie)

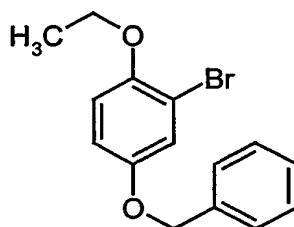
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 296/298 (M+18) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.96 (s, 2 H); 5.19 (s, 1H); 6.70-6.95 (m, 2 H); 7.10 (d, 1 H); 7.39-7.45 (m, 5 H).

10

Beispiel 31A

5-Benzyloxy-2-ethoxybrombenzol



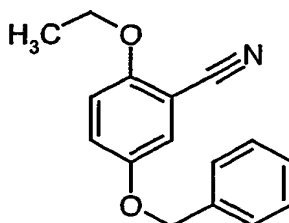
15 186.18 g 4-Benzyloxy-2-bromphenol (667 mmol) (Beispiel 30A) wird mit Kaliumcarbonat (276.56 g, 2 mol) in 2 l Aceton vorgelegt. Man trock 74.7 ml Bromethan (1 mol) hinzu und rührt 24 h unter Rückfluss nach. Es wird abfiltriert und eingedampft. Der erhaltene ölige Rückstand wird in 1200 ml Ethanol gelöst. Unter kräftigem Rühren wird durch langsame Zugabe von 900 ml Wasser das Produkt aus-

20 kristallisiert. Man saugt ab und trocknet die hellbeigen Kristalle im Hochvakuum.

Ausbeute 178.9 g (95.1 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 326/328 (M+18) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (t, 3 H); 4.05 (q, 2 H); 4.98 (s, 2 H), 6.79-6.90 (m, 2 H); 7.18-7.46 (m, 6 H).

Beispiel 32A**5-Benzyloxy-2-ethoxybenzonitril**

5

Zu 57.14 g Kupfercyanid (638 mmol) werden 178.17 g 5-Benzyloxy-2-ethoxybrombenzol (580 mmol) (Beispiel 31A) gegeben und durch Umschütteln vermischt. Nach Addition von 65 ml trockenem Pyridin wird die Mischung auf 160°C erwärmt. Das Gemisch schmilzt und bildet eine homogene Lösung. Es wird 6 h bei 160°C nachgerührt. Nach Abkühlen auf ca. 100°C wird Toluol zugegeben und verrührt bis das Reaktionsgemisch abgekühlt ist. Man filtriert über Kieselgur und wäscht mehrfach mit Toluol nach. Dann wird solange mit verdünnter Ammoniaklösung gewaschen, bis die wässrige Phase nicht mehr blau gefärbt ist. Man wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet und dampft ein. Der erhaltene Rückstand

10

15

wird aus 500 ml Ethanol umkristallisiert, vollständige Kristallisation wird durch Zusatz von 100 ml Wasser erreicht. Man saugt ab und wäscht mehrfach mit Petroläther nach. Die bräunlichen Kristalle werden bei 45°C im Vakuum getrocknet.

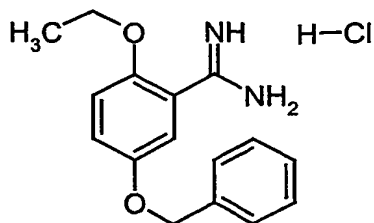
Ausbeute 140.4 g (92.5 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%): 271 (M+18) (100)

20 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (t, 3 H), 4.08 (q, 2 H); 5.01 (s, 2 H); 6.85-6.90 (1 H); 7.10-7.18 (2 H), 7.31-7.42 (m, 5 H).

Beispiel 33A

25 3-Benzyloxy-6-ethoxybenzamidinhydrochlorid



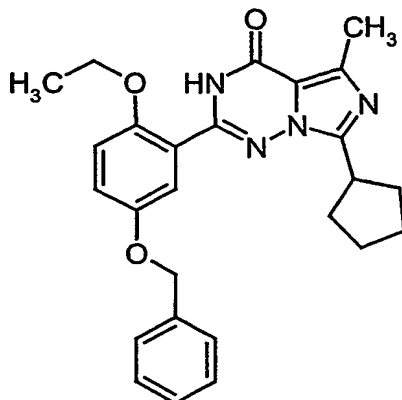
46.46 g Ammoniumchlorid (868.5 mol) werden in 650 ml Toluol suspendiert und auf 0-5°C abgekühlt. Man tropft Trimethylaluminium als 2M Lösung in Hexan (445 ml, 888.3 mmol) zu und rührt anschließend so lange bei Raumtemperatur nach bis die Gasentwicklung beendet ist. 5-Benzyloxy-2-ethoxybenzonitril (100 g, 394.8 mmol) (Beispiel 32A) wird zugegeben und über Nacht bei 80°C nachgerührt. Der abgekühlte Ansatz wird unter Eiskühlung zu einer Suspension aus 200 g Kieselgel und 2 l Dichlormethan gegeben und 30 min verrührt. Man saugt ab und wäscht mit Methanol nach. Man vereinigt die organischen Phasen und dampft ein. Der erhaltene Rückstand wird mit einem Gemisch aus Dichlormethan/Methanol 9:1 verrührt, filtriert und einrotiert. Anschließend verrührt man mit Ether und saugt den farblosen Feststoff ab.

Ausbeute 59.4 g (49 % der Theorie)

¹H-NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.32 (t, 3 H); 4.09 (q, 2 H); 5.15 (s, 2 H); 7.10-7.49 (m, 8 H); 9.1-9.5 (m, 3).

Beispiel 34A

2-[5-(benzyloxy)-2-ethoxyphenyl]-7-cyclopentyl-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



- 4.07 g 2-Cyclopentanoylamino-propionsäure (22 mmol) (Beispiel 9A) werden in 22 ml trockenem Tetrahydrofuran und 5.3 ml Pyridin (66 mmol) vorgelegt, 0.13 g 4-DMAP werden zugegeben und die Mischung wird auf Rückfluss erhitzt. Langsam wird Oxalsäureethylesterchlorid (6.7 ml, 44 mmol) zugetropft und die resultierende Suspension wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, bevor nach Abkühlung mit Ethylacetat verdünnt, filtriert und die wässrige Phase mit 1N Salzsäure (2x), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2x) und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert wird. Erhalten wird nach Trocknen im Hochvakuum ein gelbes Öl, das gelöst in 13 ml Ethanol zu einer folgendermaßen bereiteten Lösung gegeben wird:
- 3.37 g 3-Benzoyloxy-6-ethoxybenzamidinhydrochlorid (11 mmol) (Beispiel 33A) werden in 13 ml Ethanol vorgelegt, auf 0°C abgekühlt und 1.13 g Hydrazinhydrat (16.5 mmol) werden zugetropft. Man erwärmt auf ~ 40 °C und rührt 10 min nach.

- Nach Ende der Zugabe ethanolischer Lösung wird die Mischung bei 70°C für 3.5 h gerührt. Es wird konzentriert und nach Trocknen im Hochvakuum wird der gelbe Schaum in 100 ml 1,2-Dichlorethan aufgelöst, mit 2 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 1.5 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der dunkle Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und nach Zugabe von Petrolether tritt Fällung auf. Nach Abfiltrieren wird das Filtrat eingengt und der

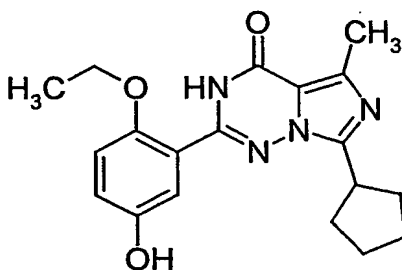
Rückstand chromatographiert (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2). Das Produkt wird aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute 632 mg (12.9 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 445 (M+H) (100)

- 5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (t, 3 H); 1.20-2.21 (m, 8 H); 2.55 (s, 3 H); 3.61 (qui, 1 H); 4.21 (q, 2 H); 5.12 (s, 2 H); 6.98 (d, 1 H); 7.11 (dd, 1 H); 7.32-7.50 (m, 5 H); 7.78 (d, 1 H); 10.10 (s, 1 H).

10 **Beispiel 35A**



- 611 mg der Verbindung aus Beispiel 34A (1.37 mmol) werden in 13 ml Ethanol suspendiert. 13 ml Ether und einige Tropfen Essigsäure werden hinzugefügt (keine vollständige Auflösung). Zur Suspension unter Argon-Atmosphäre werden 200 mg
- 15 10 % Pd/C gegeben, die Suspension wird mehrmals mit Wasserstoff gespült, danach 2 h unter H₂-Atmosphäre (1 atm) kräftig gerührt, bevor über Celite abfiltriert wird. Das Filtrat wird eingeeengt, am Hochvakuum getrocknet und der Rückstand mit Ether/Petrolether behandelt, filtriert und am Hochvakuum getrocknet.

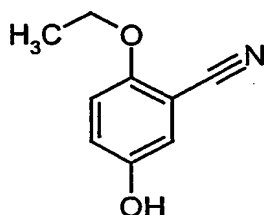
Ausbeute 395 mg (81.5 % der Theorie)

- 20 MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 355 (M+H) (100)

Beispiel 36A

Ethoxy-5-hydroxybenzonitril

- 83 -



40.02 g 5-Benzyloxy-2-ethoxybenzonitril (158 mmol) (Beispiel 32A) werden mit
5 % Pd/C (4.0 g) in 1 l Methanol vorgelegt. Anschließend wird unter Wasserstoff-
atmosphäre (1 atm) ca. 4 h hydriert. Man filtriert über Kieselgur, dampft ein und
5 trocknet den kristallinen Rückstand im Vakuum.

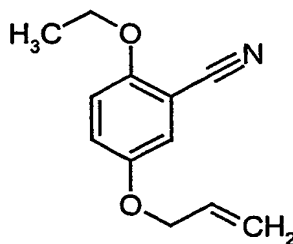
Ausbeute 25.5 g (99.6 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (t, 3 H); 4.05 (q, 2 H), 6.75-6.88 (m, 1 H);
7.0-7.07 (m, 2 H).

10

Beispiel 37A

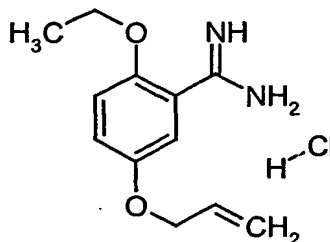
5-Allyloxy-2-ethoxybenzonitril



25 g 2-Ethoxy-5-hydroxybenzonitril (153.2 mmol) (Beispiel 36A) werden mit
15 Kaliumcarbonat (63.52 g, 459.6 mmol) in 750 ml Aceton vorgelegt. Man gibt
19.9 ml Allylbromid (229.8 mmol) zu und rührt über Nacht unter Rückfluss nach. Es
wird abfiltriert und eingedampft; erhalten wird ein oranges, dünnflüssiges Öl.

Ausbeute 31 g (99.6 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.45 (t, 3 H); 4.10 (q, 2 H); 5.28-5.95 (m, 2 H);
20 5.92-6.11, m 1 H); 6.85-6.92 (m, 1 H); 7.06-7.13 (m, 2 H).

Beispiel 38A**3-Allyloxy-6-ethoxybenzamidinhydrochlorid**

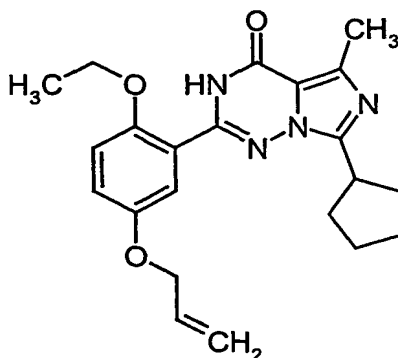
- 5 17.95 g Ammoniumchlorid (335.56 mmol) werden in Toluol suspendiert und auf 0-5°C abgekühlt. Man tropft Trimethylaluminium (2M Lösung in Hexan, 172 ml, 343.2 mmol) zu und rührt anschließend so lange bei Raumtemperatur nach bis die Gasentwicklung beendet ist. Dann wird 5-Allyloxy-2-ethoxybenzonitril (31 g, 152.5 mmol) (Beispiel 37A) zugegeben und über Nacht bei 80°C nachgerührt. Der
- 10 abgekühlte Ansatz wird dann zu einer Mischung aus 100 g Kieselgel und 1 l Dichlormethan gegeben und 30 min verrührt. Man saugt ab, wäscht zweimal mit Methanol nach und dampft ein. Der erhaltene Rückstand wird mit Dichlormethan/Methanol 9:1 verrührt, abfiltriert und einrotiert. Der Rückstand besteht aus einer rotbräunlichen halbkristallinen Masse. Mit Aceton erhält man nach Filtration 10 g farblosen Fest-
- 15 stoff. Die Mutterlauge ergibt nach Einrotieren 21 g zähes, rötliches Öl, das in wenig Dichlormethan gelöst wird. Es wird mit etwas Produkt angeimpft und über Nacht stehengelassen. Man erhält nach Absaugen und Waschen mit etwas Aceton noch weitere 6 g Feststoff.

Ausbeute 16 g (38.6 % der Theorie)

- 20 MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 221 (M-Cl) (100)
- ¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.32 (t, 3 H); 4.08 (q, 2 H); 4.60 (d, 2 H); 5.35-5.97 (m, 2 H); 5.94-6.15 (m, 1 H); 7.13-7.22 (m, 3 H); 9.2/9.35 (2x s, zus. 4 H).

25 **Beispiel 39A**

2-[5-(allyloxy)-2-ethoxyphenyl]-7-cyclopentyl-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



14 .82 g 2-Cyclooctanoylamino-propionsäure (Beispiel 9A) (80 mmol) werden in 80 ml trockenem Tetrahydrofuran und 19.4 ml Pyridin (240 mmol) vorgelegt, 0.49 g 4-DMAP werden zugegeben und die Mischung wird auf Rückfluss erhitzt. Langsam wird Oxalsäureethylesterchlorid (17.9 ml, 160 mmol) zugetropft und die resultierende Suspension wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man gießt auf Eiswasser und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Es wird getrocknet und einrotiert. Der erhaltene ölige Rückstand wird in Methanol aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat versetzt und 2,5 Std gekocht. Nach Abkühlen wird abfiltriert. Das Filtrat wird zu einer Lösung gegeben, die folgendermaßen bereitet wurde: 15 g 3-Allyloxy-6-ethoxybenzamidinhydrochlorid (58.4 mmol) (Beispiel 38A) werden in Ethanol unter Eiskühlung vorgelegt. Man tropft Hydrazinhydrat (3.07 g, 61.3 mmol) während 10 min zu und rührt dann noch 30 min bei Raumtemperatur nach. Nach 4 h bei 70°C. wird eingeeengt und der Rückstand in 80 ml 1,2-Dichlorethan aufgenommen, mit 10 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 1 h unter Rückfluss nachgerührt. Man verdünnt mit Dichlormethan und stellt mit Natriumhydrogencarbonat neutral. Es wird nochmal mit Wasser gewaschen, dann getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 vorgereinigt. Der erhaltene ölige Rückstand wird mit Ether kristallisiert. Nach erneuter Kristallisation aus Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 werden 3.34 g Feststoff gewonnen. Die Mutterlauge wird einrotiert und mit Dichlormethan/Aceton 95:5 chromatographiert. Es werden weitere 2.9 g Produkt erhalten. Ausbeute 6.24 g (27.1 % der Theorie)

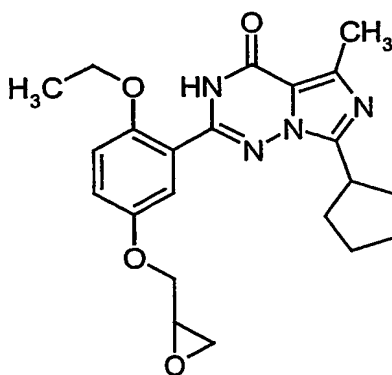
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 395 (M+H) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.56 (t, 3 H); 1.69-2.21 (m, 8 H); 2.65 (s, 3 H);

3.65 (qui, 1 H); 4.21 (q, 2 H); 4.59 (dd, 2 H); 5.30-5.51 (m, 2 H); 5.99-6.28 (m, 1 H); 6.95-7.09 (m, 2 H); 7.75 (d, 1 H); 10.10 (s, 1 H).

5 Beispiel 40A

7-Cyclopentyl-2-[2-ethoxy-5-(2-oxiranylmethoxy)phenyl]-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



4.26 g (10.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A werden in Dichlormethan
10 gelöst. Man gibt Metachlorperbenzoesäure (7.64 g, tech., circa 50 %, 22.1 mmol) zu
und rührt 7 h bei Raumtemperatur nach. Man filtriert, wäscht mit Dichlormethan
nach, wäscht anschließend mit Thiosulfitlösung und 3 mal mit Natriumhydroge-
carbonatlösung, trocknet und dampft ein. Nach Flash-Chromatographie mit Ethyl-
acetat/Cyclohexan 6:4 werden 1.6 g Edukt LMP 45-1 und 460 mg des Produkts
15 erhalten.

Ausbeute 460 mg (9.3 % der Theorie)

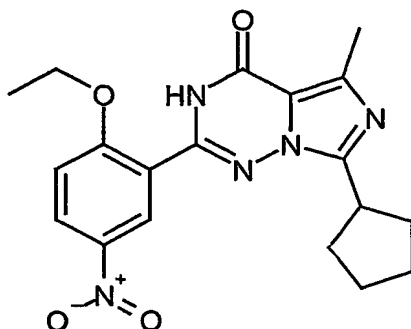
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 411 (M+H) (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (t, 3 H); 1.68-2.21 (m, 8 H); 2.67 (s, 3 H);
2.80 (dd, 1 H); 2.95 (t, 1 H); 3.38-3.41 (m, 1 H); 3.67 (qui, 1 H); 3.98 (dd, 1 H);
20 4.12-4.32 (m, 3 H); 6.92-7.13 (m, 2 H); 7.78 (d, 1 H).

Beispiel 41A

2-(2-Ethoxy-5-nitrophenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-
25 triazin-4-on

- 87 -



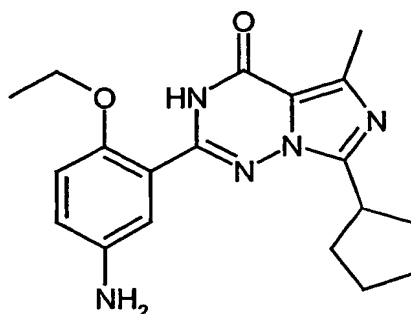
48.6 ml Trifluoressigsäure (TFE) und 12.1 ml 70 %ige Salpetersäure werden mittels
Eis-Aceton-Bad auf -10°C gekühlt und 3.0 g (8.86 mmol) der Verbindung aus
5 Beispiel 25A gelöst in 7 ml TFE hinzutropft und 20 Stunden bei 0°C gerührt. Die
Reaktionslösung wird in 400 ml Eiswasser und 200 ml Dichlormethan eingerührt und
mit ca. 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die
wässrige Schicht wird abgetrennt, 3 mal mit Dichlormethan extrahiert und die ver-
einigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird
10 über Kieselgel mit Toluol unter Zusatz von Essigsäureethylester mit einem
Gradienten von 11 bis 60% chromatographiert.

Ausbeute: 2.56 g (75.5% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 1.37 (t, 3H), 1.58-2.00 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 3.50
(quin., 1H), 4.26 (quar, 2H), 7.39 (d, 1H), 8.39-8.47 (m, 2H), 11.77 (s, 1H).

Beispiel 42A

2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-
triazin-4-on



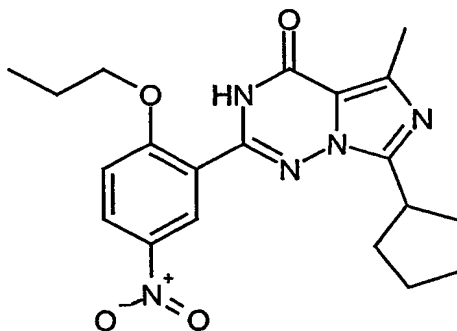
2.56 g (6.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41A werden in 86 ml Ethanol und 86 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 288 mg Pd/C (10%) 20 Stunden unter H₂-Atmosphäre gerührt. Die Reaktionslösung wird über 30 ml Kieselgel abgesaugt, mit Ethanol/Tetrahydrofuran nachgewaschen, eingengt und über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird über 500 ml Kieselgel mit Toluol unter Verwendung von Essigsäureethylester im Gradientensystem chromatographiert.

Ausbeute: 2.1 g (92.8% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.25 (t, 3H), 1.58-2.0 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 3.41-3.58 (quin., 1H), 3.97 (quar, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.69-6.90 (dd und d, 3H), 11.34 (s, 1H).

Beispiel 43A

2-(5-Nitro-2-propoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



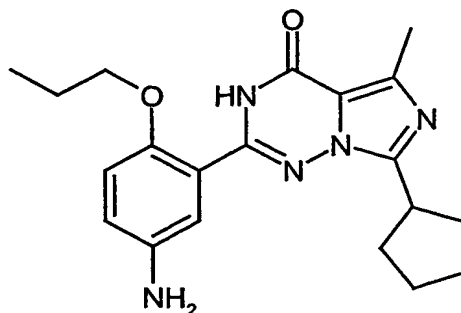
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 41A werden 10.0 g (28.4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A in 160 ml Trifluoressigsäure und 40 ml 70 %iger Salpetersäure nitriert. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Toluol unter Zusatz von Essigsäureethylester im Gradientensystem.

Ausbeute: 5.15 g (45.7% d. Th.).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.60-1.93 (m, 8H), 1.93-2.10 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.50 (quin., 1H), 4.17 (t, 2H), 7.40 (dd, 1H), 8.38-8.46 (m, 2H), 11.62 (s, 1H).

Beispiel 44A

2-(5-Amino-2-propoxyphenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



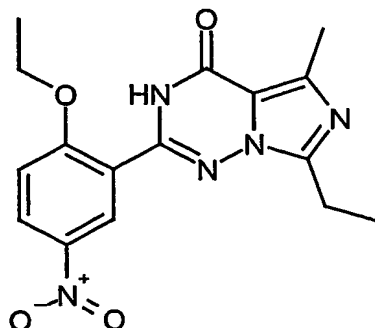
- 5 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 42A werden 5.13 g (12.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43A in Tetrahydrofuran/Ethanol (1:1) mit 1.11 g 10% Pd/C hydriert. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über Kieselgel mit Toluol unter Verwendung von Essigsäureethylester als Lösungsmittelgradient.

Ausbeute: 4.39 g (92.1% d. Th.).

- 10 ¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.91 (t, 3H), 1.57-2.00 (mm, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.41-3.58 (quin., 1H), 3.88 (t, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 11.30 (s, 1H).

15 **Beispiel 45A**

2-(2-Ethoxy-3-nitrophenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 41A werden 1.5 g (4.80 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A in 27 ml Trifluoressigsäure und 6.6 ml 70%iger Salpetersäure nitriert.

Ausbeute: 1.73 g (83.7% d. Th.).

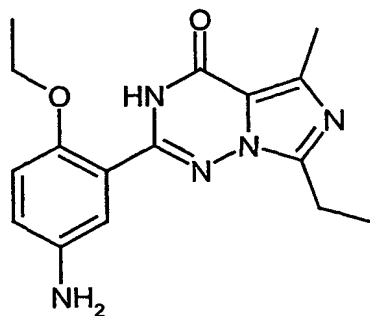
MS (ESI): 358 (M+H),

HPLC (analytisch): 83.0% RT: 5.86 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm,

5 DC: R_f=0.43 (Toluol:Essigester = 2:8).

Beispiel 46A

2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-
10 on



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 42A werden 1.72 g (4.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A in 150 ml Ethanol mit 200 mg 10 % Pd/C hydriert.

Ausbeute: 862 mg (56.9% d. Th.).

15 ¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.64-1.82 (hex, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 3.90-4.01 (quar, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 11.35 (s, 1H);

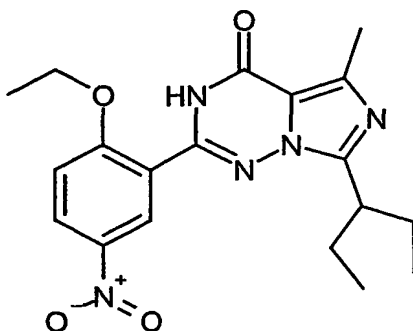
MS (DCI): 354 (M+H).

DC: R_f=0.33 (Toluol:Essigester = 1:9).

20

Beispiel 47A

2-(2-Ethoxy-5-nitrophenyl)-5-methyl-7-(1-ethylpropyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



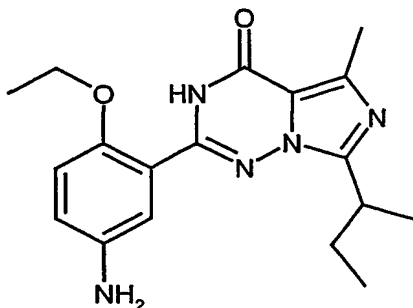
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 41A werden 2.0 g (5.88 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A in 33 ml Trifluoressigsäure und 8.3 ml 70 %iger Salpetersäure nitriert. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über 1000 ml Kieselgel mit Toluol unter Zusatz von Essigsäureethylester im Gradientensystem.

Ausbeute: 1.84 g (81.3 % d. Th.).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.73 (t, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.61-1.82 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.01-3.18 (m, 1H), 4.00 (quar, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 12.92 (s, 1H).

Beispiel 48A

2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(1-ethylpropyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 42A werden 1.84 g (4.77 mmol) der Verbindung aus Beispiel 47A in 150 g Ethanol mit 200 mg 10% Pd/C hydriert.

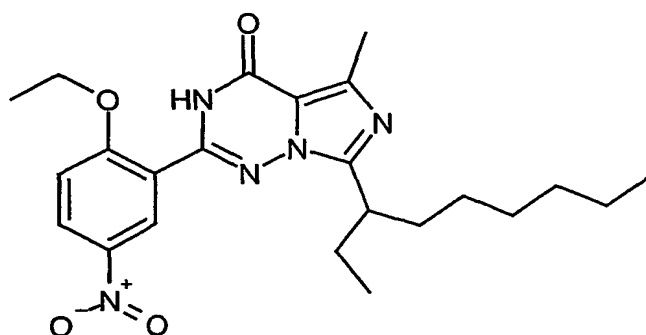
Ausbeute: 1.57 g (92.4 % d. Th.).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.75 (t, 6H), 1.24 (t, 3H), 1.66-1.84 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.11 (quin., 1H), 3.98 (quar, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 11.33 (s, 1H).

5

Beispiel 49A

2-(2-Ethoxy-5-nitrophenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



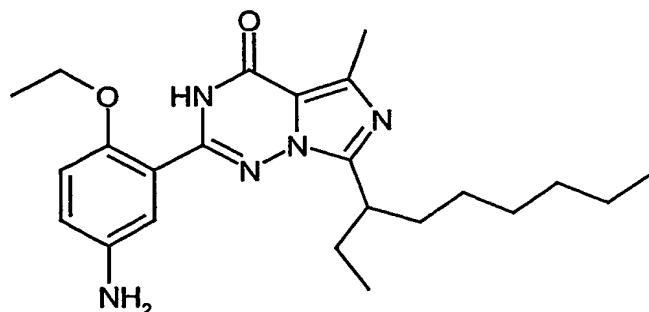
10 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 41A werden 3.0 g (7.57 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A in 42.5 ml Trifluoressigsäure und 10.7 ml 70 %iger Salpetersäure nitriert. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatographie über 500 ml Kieselgel mit Cyclohexan unter Zusatz von Essigsäureethylester im Gradientensystem von 95:5 bis 40:60.

15 Ausbeute: 1.95 g (58.4 % d. Th.).

DC: R_f=0.65 (Cyclohexan:Essigester = 2:8).

Beispiel 50A

20 2-(5-Amino-2-ethoxyphenyl)-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

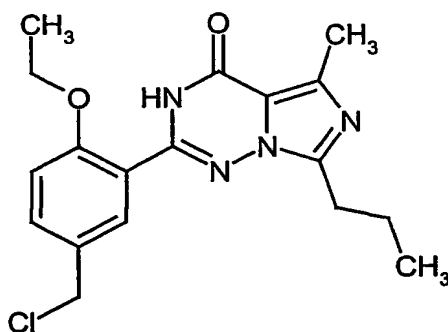


In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 42A werden 1.95 g (4.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 49A in 120 g Ethanol mit 200 mg 10 % Pd/C hydriert. Nach der Chromatographie über 400 ml Kieselgel mit Cyclohexan unter Zusatz von Essigsäureethylester im Gradientensystem von 90:10 bis 40:60 erhält man 1.26 g (69.4 % d. Th.).

¹H-NMR (200MHz, DMSO): 0.70-0.83 (m, 6H), 1.11-1.80 (m, 12H), 1.62-1.81 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.11-3.25 (quin., 1H), 3.97 (quar, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.70-6.80 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 11.35 (s, 1H).

Beispiel 51A

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-methyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Eine Suspension von 1,50 g (4,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A und 0,43 g (4,8 mmol) Paraformaldehyd in 25 ml konz. HCl wurde 2 h auf 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegeben, zweimal mit Essigester und anschließend zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 1,22 g (70,4 %) des gewünschten

Produktes.

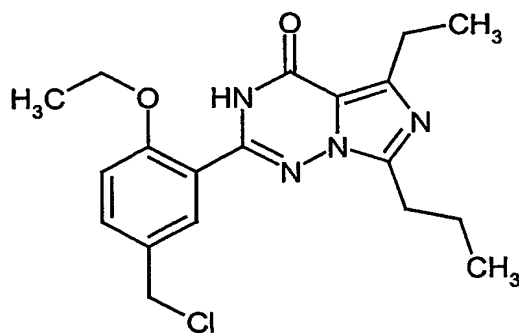
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 361 [M+H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0,94 (t, 3H, CH₃); 1,32 (t, 3H, CH₃); 1,82 (g, 2H, CH₂); 2,61 (s, 3H, CH₃); 3,02 (t, 2H, CH₂); 4,12 (g, 2H, CH₂); 4,81 (s, 2H, CH₂); 7,21 (d, 1H); 7,57 - 7,65 (m, 2H); 12,22 (bs, 1H, NH).

5

Beispiel 52A

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-ethyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10

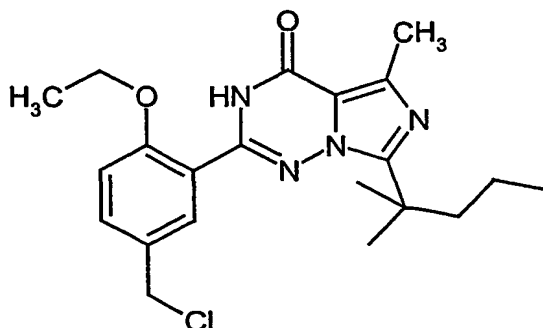
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 51A aus 1 g (3,06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A und 276 mg (3,06 mmol) Paraformaldehyd.

Ausbeute: 732 mg (59,6 %)

15

Beispiel 53A

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-methyl-7-(1,1-dimethylbutyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



20

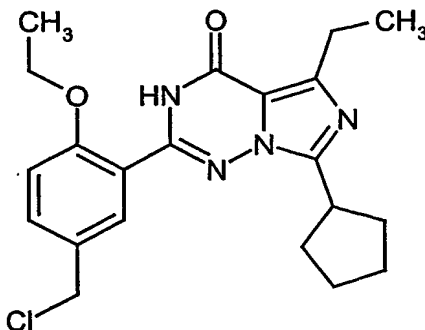
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 51A aus 1,5 g (4,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A und 380 mg (4,2 mmol) Paraformaldehyd.

Ausbeute: 850 mg (49,8%)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 0,83 (t, 3H), 1,05 – 1,2 (m, 2H); 1,55 (s, 6H); 1,6 (t, 3H); 1,95 – 2,1 (m, 2H); 2,65 (s, 3H); 4,3 (quar., 2H); 4,62 (s, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 8,12 (d, 1H); 9,9 (s, 1H).

10 **Beispiel 54A**

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-ethyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



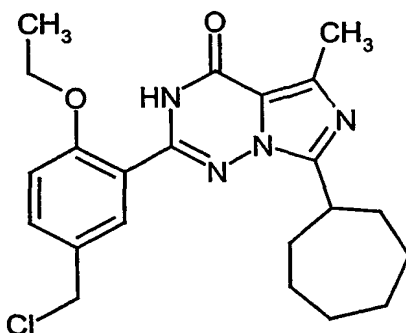
- 15 Eine Suspension aus 1.0 g (2.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A und 256 mg (2.8 mmol) Paraformaldehyd in 20 ml konz. HCl wurde 2 h auf 120°C erhitzt, wobei eine homogene Lösung entstand. Man goss auf Eiswasser, extrahierte zweimal mit CH_2Cl_2 , trocknete die organische Phase über MgSO_4 und engte im Vakuum ein. Durch Umkristallisation aus CH_2Cl_2 / Ether erhielt man 314 mg (27.6 %) des gewünschten Produktes. Durch Einengen der Mutterlauge fielen weitere 806 mg (70.9 %) Produkt an.

20 MS (EI): m/z (%) = 400 [M^+] (28)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (t, 3H, CH_3), 1.61 (t, 3H, CH_3), 1.62 - 2.45 (m, 8H, 4 x CH_2), 3.33 (t, 2H, CH_2), 3.91 (m, 1H, CH), 4.28 (g, 2H, CH_2O), 4.61 (s, 2H, CH_2), 7.10 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.51 (bs, 1H, NH).

Beispiel 55A

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



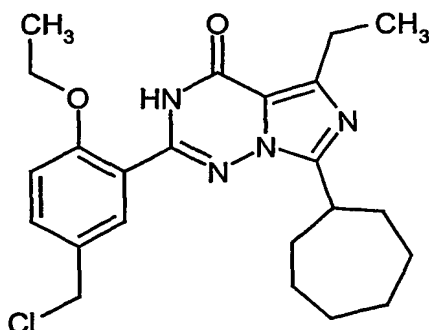
- 5 Eine Suspension aus 600 mg (1.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A und 147 mg (1.6 mmol) Paraformaldehyd in 10 ml konz. HCl wurde insgesamt 4 h auf 120°C erhitzt, wobei zwischenzeitlich aufschäumendes Reaktionsprodukt vom Kühler gespült wurde. Das Gemisch wurde auf Eiswasser gegossen, die wässrige Phase zweimal mit Essigester extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Einengen wurde der Rückstand mit Ether verrieben und vom ausfallenden Produkt abfiltriert. Man erhielt 558 mg eines 9:1 - Gemisches aus Produkt und Edukt und nochmals 189 mg (26.5 %) Produkt durch Einengen der Mutterlauge.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 415 [M + H] (100)

- 15 ¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.30 (t, 3H, CH₃), 1.45 - 2.15 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.60 (s, 3H, CH₃), 3.45 (m, 1H, CH), 4.13 (g, 2H, CH₂), 4.82 (s, 2H, CH₂), 7.19 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 12.18 (bs, 1H, NH).

20 **Beispiel 56A**

2-(2-Ethoxy-5-chlormethylphenyl)-5-ethyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



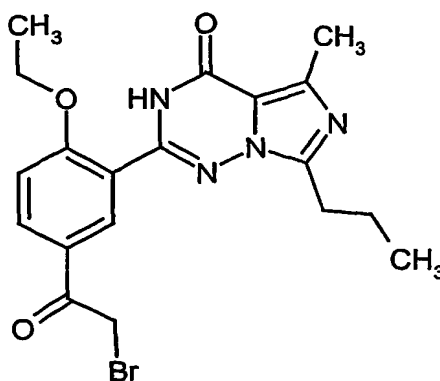
Analog Beispiel 51A wurden 100 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A in 2 ml konz. HCl mit 23.7 mg (0.26 mmol) Paraformaldehyd 2 h bei 120°C erhitzt. Chromatographische Reinigung (Gradient: CH₂Cl₂ : MeOH = 1 ----> 50 : 1) lieferte

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 429 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.60 - 2.08 (m, 12H, 6 x CH₂), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.44 (m, 1H, CH), 4.26 (g, 2H, CH₂O), 4.63 (s, 2H, CH₂), 7.06 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.84 (bs, 1H, NH).

Beispiel 57A

2-[5-(2-bromacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-propyl.3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-o



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 4g (12.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A in 80 ml CH₂Cl₂ wurden zunächst 5.17g (25.6 mmol) Bromacetylbromid zuge- tropft und anschließend 5.12g (38.4 mmol) AlCl₃ portionsweise zugegeben. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde 30 Min. nachgerührt und 2 h unter Rück-

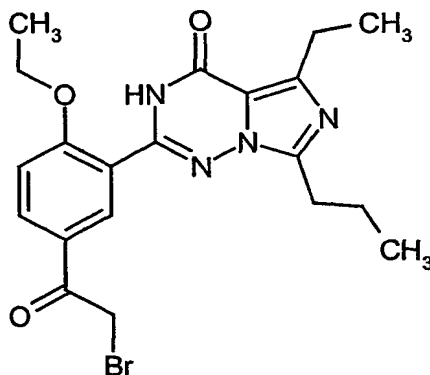
fluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegeben und einmal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum wurde mit Ether verrührt und das Produkt abgesaugt. Man erhielt 6.2g ($> 95\%$) des gewünschten Produktes als Gemisch aus Phenacylbromid und Phenacylchlorid.

MS (ESI): $m/z = 435$ [$\text{M}(\text{Br}) + \text{H}$] (100), 389 [$\text{M}(\text{Cl}) + \text{H}$] (85)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0.94$ (t, 3H, CH_3), 1.32 (t, 3H, CH_3), 1.78 (m, 2H, CH_2), 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.03 (t, 2H, CH_2), 4.25 (g, 2H, CH_2), 4.89 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 5.18 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 7.34 (d, 1H), $8.07 - 8.25$ (m, 2H), 12.40 (bs, 1H, NH)

Beispiel 58A

2-[5-(2-bromacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-ethyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on

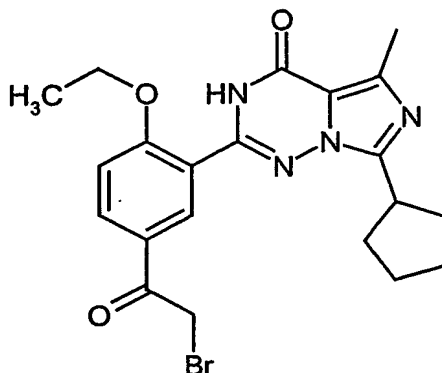


Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 1g (3.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A in 80 ml CH_2Cl_2 wurden 1.2 g (6.1 mmol) Bromacetylbromid zugetropft und portionsweise 1.2 g (9.1 mmol) AlCl_3 zugegeben. Man erwärmte auf Raumtemperatur (30 Min.), erhitze dann für 2 h auf Rückfluss und goss das Reaktionsgemisch vorsichtig auf Eiswasser. Nach der Extraktion mit CH_2Cl_2 , dem Trocknen über MgSO_4 und Einengen im Vakuum, wurde der Rückstand mit Ether verrieben. Man erhielt 1.33 g (nach LC-MS = 33 % ig) des gewünschten Produktes, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

MS (ESI): m/z (%) = 447 [$\text{M} + \text{H}$] (100)

Beispiel 59A

2-[5-(2-bromacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on



5

Die Verbindung wurde analog der Verbindung aus Beispiel 57A aus 1 g (2,95 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A und 1,19 g (5,9 mmol) Bromacetylbromid in Gegenwart von 1,18 g (8,86 mmol) Aluminiumtrichlorid erhalten.

Fp.: 186°C (Essigsäureethylester/Ether)

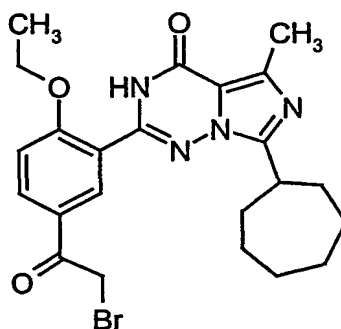
10

Ausbeute: 770 mg (57%)

Beispiel 60A

2-[5-(2-bromacetyl)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on

15



Analog Beispiel 57A wurden 1.36g (3.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A mit 1.5g (7.4 mmol) Bromacetylbromid und 1.48g (1.1 mmol) Aluminiumtrichlorid umgesetzt. Nach dem Verrühren mit Ether erhielt man 1.2 g (66.3 %) des gewünschten

Produktes.

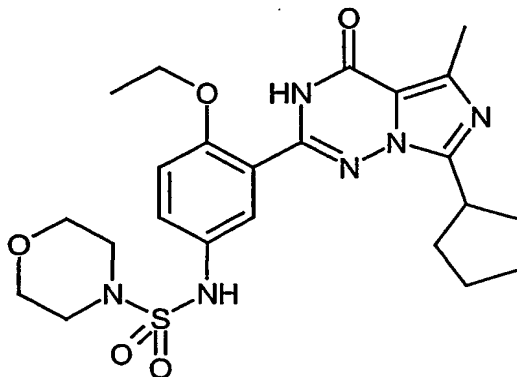
MS (DCI / NH₃): m/z (%) = 487 [M + H] (27 %)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.63 (t, 3H, CH₃), 1.75 (bs, 6H,), 1.89 - 2.42 (m, 6H), 2.94 (s, 3H, CH₃), 3.75 (m, 1H, CH), 4.37 (s, 2H, CH₂-Br), 4.43 (g, 2H, CH₂),
5 4.63 (s, 2H, CH₂Cl), 7.23 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.38 (bs, 1H, NH)

Herstellungs der Wirkstoffe

Beispiel 1

2-[2-Ethoxy-5-(4-morpholinyl-sulfonamido)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



250 mg (0.71 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 42A werden in 10 g Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 525 mg (2.83 mmol) Morpholin-N-sulfonsäurechlorid gelöst in 5 g Dichlormethan unter Argon versetzt. Nach 30 Minuten Rühren ohne Kühlung werden 336 mg (4.24 mmol) Pyridin p.a. zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten werden nochmals 3.4 ml Pyridin zugetropft und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bei 40°C eingengt, wobei sich die Lösung tiefrot verfärbt. Der Ansatz wird mit 20 ml Ammoniumchloridlösung unter Zusatz von wenig Natriumhydrogencarbonatlösung ca. 10 Minuten gerührt, 4 mal mit Essigsäureethylester extrahiert, getrocknet und eingengt. Das rote Öl wird in 10 ml Toluol gelöst, auf 100 ml Kieselgel aufgetragen und mit Toluol/Essigsäureethylester im Gradientensystem von 80:20 bis 20:80 chromatographiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt, eingengt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 211 mg (59.0% d. Th.).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.31 (t, 3H), 1.55-2.10 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.41-3.51 (quin., 1H), 3.55 (m, 4H), 4.09 (quar, 2H), 7.10-7.26 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 9.90 (s, 1H), 11.51 (s, 1H);

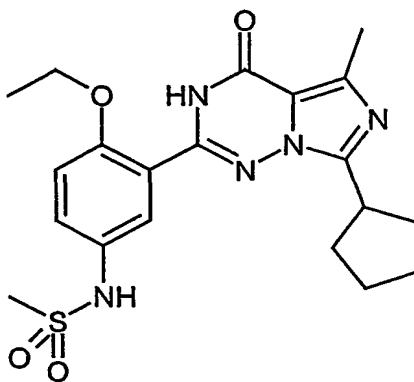
HPLC (analytisch): 99.9% RT: 3.62 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 werden folgende Verbindungen hergestellt (Beispiel 2 bis Beispiel 12):

5

Beispiel 2

2-[2-Ethoxy-5-(4-methansulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 10 150 mg (0.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 72.9 mg (0.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid umgesetzt.

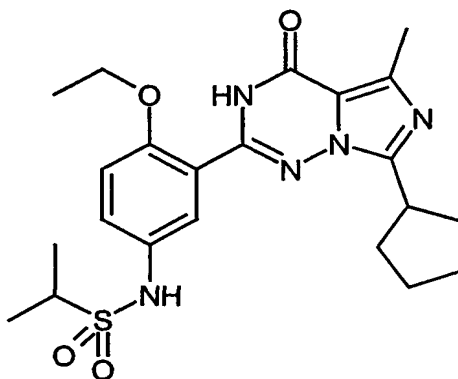
Ausbeute: 172 mg (93.9% d. Th.).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.59-2.03 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.47 (quin., 1H), 3.99-4.14 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.33-7.40 (dd, 2H).

15

Beispiel 3

2-[2-Ethoxy-5-(4-isopropylsulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



100 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 60.5 mg (0.42 mmol) Isopropylsulfonylchlorid umgesetzt.

Ausbeute: 112 mg (86.1% d. Th.).

5 MS (DCI): 460 (M+H).

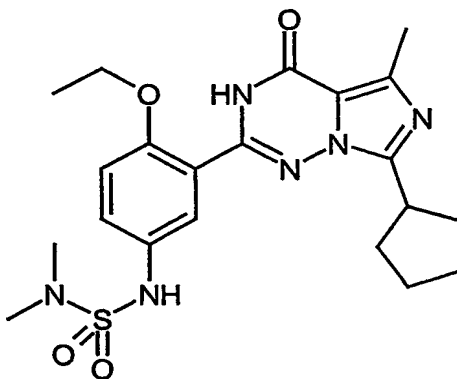
HPLC (analytisch): 81.6% RT: 5.85 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm,

DC: R_f=0.55 (Cyclohexan:Essigsäureethylester = 2:8).

10

Beispiel 4

2-[5-(4-N,N-Dimethylsulfamoylamino)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imi-dazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



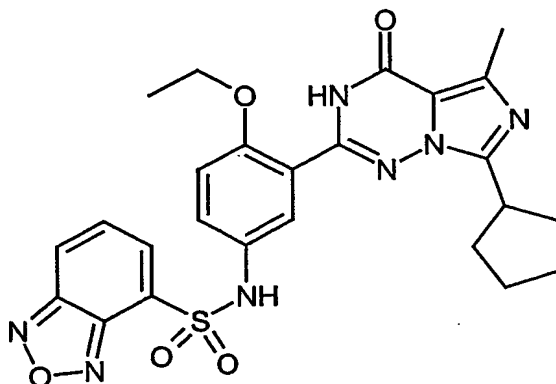
15 100 mg (0.28 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 183 mg (1.27 mmol) N,N-Dimethylsulfamoylchlorid und 0.30 ml (3.71 mmol) Pyridin 2 Tage lang verrührt. Ausbeute: 90.8 mg (69.7% d. Th.).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.59-2.07 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.70 (s,

6H), 3.45 (quin., 1H), 4.07 (quar, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H);
MS (DCI): 461 (M+H).

5 **Beispiel 5**

2-[2-Ethoxy-5-(benzofurazan-4-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



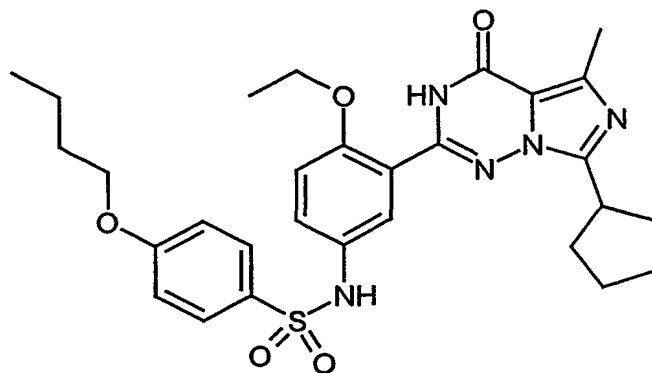
120 mg (0.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 111 mg
10 (0.509 mmol) Benzofurazan-4-sulfonylchlorid und 0.17 ml (2.10 mmol) Pyridin umgesetzt. Ausbeute: 109 mg (60.1% d. Th.).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 1.10 (t, 3H), 1.63-2.05 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 3.39
(quin., 1H), 4.00 (quar, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.12-7.28 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 8.09 (d,
1H), 8.38 (d, 1H), 10.84 (s, 1H), 11.39 (s, 1H);

15 MS (DCI): 536 (M+H).

Beispiel 6

2-[5-(4-n-Butoxybenzolsulfonylamino)-2-ethoxyphenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-
20 3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



150 mg (0.424 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 186 mg (0.747 mmol) 4-(n-Butoxy)-benzolsulfonylchlorid und 0.34 g (4.30 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran umgesetzt.

5 Ausbeute: 99.5 mg (41.4 % d. Th.).

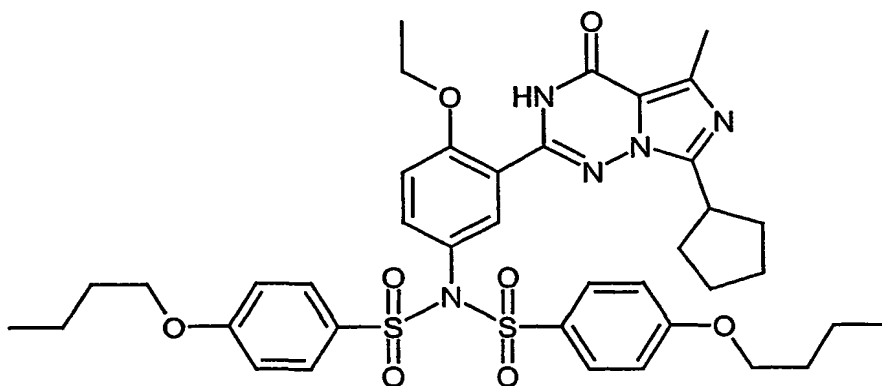
¹H NMR (300 MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.40 (hex., 2H), 1.60-2.05 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.43 (quin., 1H), 4.00 (m, 4H), 7.03 (dd, 3H), 7.15-7.28 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 10.03 (s, 1H), 11.43 (s, 1H);

MS (ESI): 566 (M+H).

10

Beispiel 7

2-[5-Bis(N,N-4-Butoxybenzol-sulfonyl)amino-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15

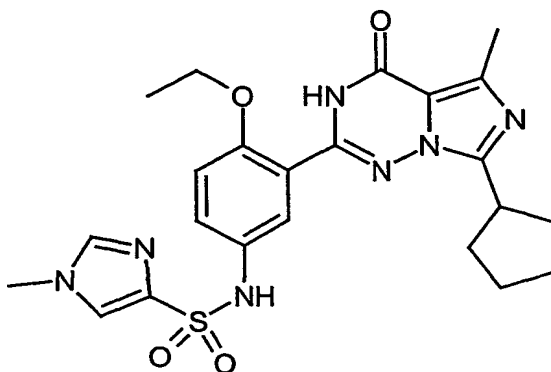
Als Nebenprodukt im Beispiel 6 werden 63.3 mg (19.2% d. Th.) Bis-Derivat isoliert.

^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 6H), 1.30-1.52 (m, 8H), 1.65-2.03 (m, 11H), 2.47 (s, 3H), 3.47 (quin., 1H), 4.04-4.21 (m, 6H), 7.06-7.25 (m, 7H), 7.72 (d, 4H), 11.54 (s, 1H);

5 MS (ESI): 778 (M+H).

Beispiel 8

2-[2-Ethoxy-5-(1-methylimidazol-4-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-
10 3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



150 mg (0.424 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 307 mg (1.70 mmol) 1-Methyl-imidazol-4-sulfonylchlorid und 0.34 ml (4.24 mmol) Pyridin in 5 ml Tetrahydrofuran umgesetzt.

15 Ausbeute: 155 mg (73.8% d. Th.).

^1H NMR (200 MHz, DMSO): 1.27 (t, 3H), 1.55-2.10 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 3.47 (quint., 1H), 3.65 (s, 3H), 4.02 (quar, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.75 (dd, 2H), 10.13 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);

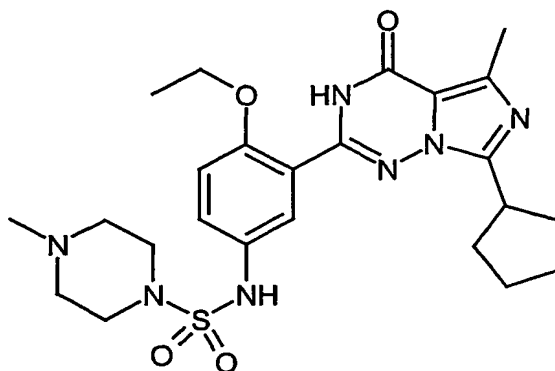
MS (ESI): 498 (M+H).

20

Beispiel 9

2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo-[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

- 107 -



120 mg (0.34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 319 mg (1.36 mmol) 4-Methyl-1-piperazinsulfonylchlorid in 8 ml (98.9 mmol) Pyridin über Nacht umgesetzt.

5 Ausbeute: 25.8 mg (14.7% d. Th.).

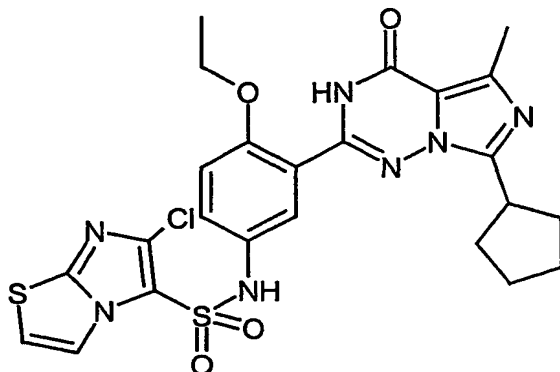
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.56 (t, 3H), 1.65-2.20 (m, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.42 (t, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.30 (t, 4H), 3.62 (quin., 1H), 4.22 (quar, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 10.00 (s, 1H);

MS (ESI): 516 (M+H).

10

Beispiel 10

2-[5-(6-Chlorimidazo(2.1-b)-thiazol-5-sulfonylamino)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15

149 mg (0.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 328 mg (1.28 mmol) 6-Chlorimidazo(2.1-b)-thiazol-5-sulfonylchlorid und 0.68 ml (8.41 mmol) Pyridin in Tetrahydrofuran zunächst bei Raumtemperatur und an-

schließlich bei 50°C umgesetzt.

Ausbeute: 9.6 mg (4.0% d. Th.).

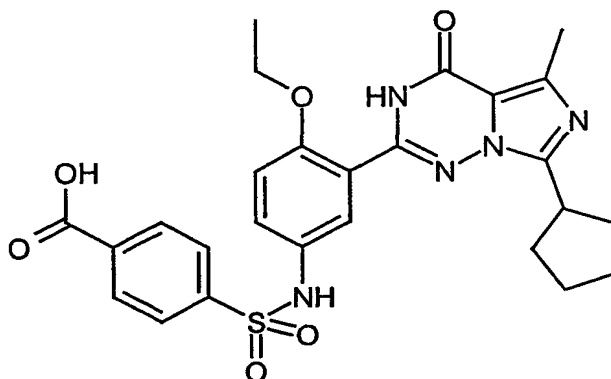
MS (ESI): 574 (M+H),

DC: $R_f=0.54$ (Toluol:Essigsäureethylester = 2:8).

5

Beispiel 11

2-[5-(4-Carboxybenzol-sulfonylamino)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10

100 mg (0.283 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 187 mg (0.849 mmol) 4-Chlorsulfonyl-benzoesäure und 224 mg (2.83 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

Ausbeute: 131 mg (85.9% d. Th.).

15

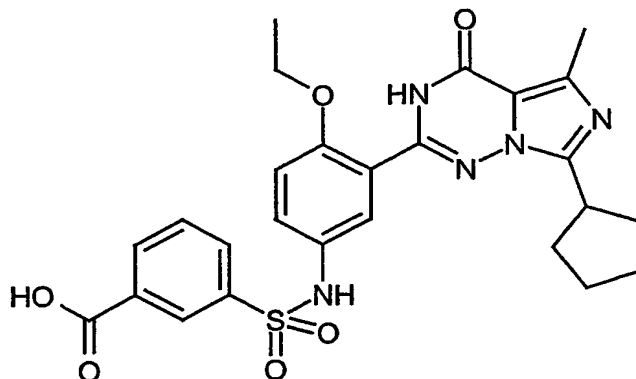
MS (DCI/NH₃): 538 (M+H),

HPLC (analytisch): 89.6% RT: 5.66 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm;

DC: $R_f=0.30$ (Essigsäureethylester:Methanol = 2:8).

Beispiel 12

2-[5-(3-Carboxybenzol-sulfonylamido)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



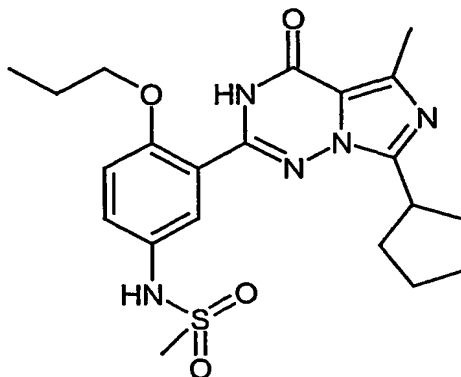
- 5 100 mg (0.283 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A werden mit 187 mg (0.849 mmol) 3-Chlorsulfonyl-benzoesäure und 224 mg (2.829 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

Ausbeute: 110 mg (72.0% d. Th.).

- 10 ¹H NMR (200 MHz, DMSO): 1.25 (t, 3H), 1.57-2.08 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 4.02 (quar, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 13.52 (s, 1H);
MS (DCI/NH₃): 538 (M+H).

Beispiel 13

- 15 2-(5-Methylsulfonylamino-2-propoxy-phenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



300 mg (0.816 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 44A werden in 10 ml Dichlormethan unter Eiskühlung mit 646 mg (8.16 mmol) Pyridin versetzt und nach 15 Minuten Nachrührzeit 140 mg (1.23 mmol) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zugegeben. Nach 2.5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden in den Ansatz 60 ml Dichlormethan, 30 ml Wasser und 20 ml NH_4Cl -Lösung eingerührt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase nochmals mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatografie an 100 ml Kieselgel mit Dichlormethan unter Zusatz von Methanol als Lösungsmittelgradient erhält man 315 mg (86.7 % d. Th.).

^1H -NMR (200MHz, DMSO): 0.91 (t, 3H), 1.58-2.09 (m, 10H), 2.44 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.49 (quin., 1H), 4.00 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 9.62 (s, 1H), 11.50 (s, 1H);

MS (ESI): 446 (M+H),

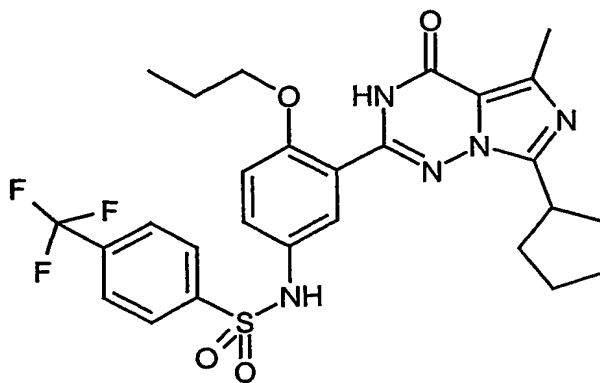
DC: R_f =0.30 (Toluol:Essigsäureethylester = 6:4).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 19 werden folgende Verbindungen hergestellt (Beispiel 14 bis Beispiel 24):

20

Beispiel 14

2-[2-Propoxy-5-(3-trifluormethylbenzolsulfonamido)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



120 mg (0.327 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 120 mg (0.49 mmol) 3-(Trifluormethyl)-benzolsulfonsäurechlorid und 0.28 ml (3.27 mmol) Pyridin in 5 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

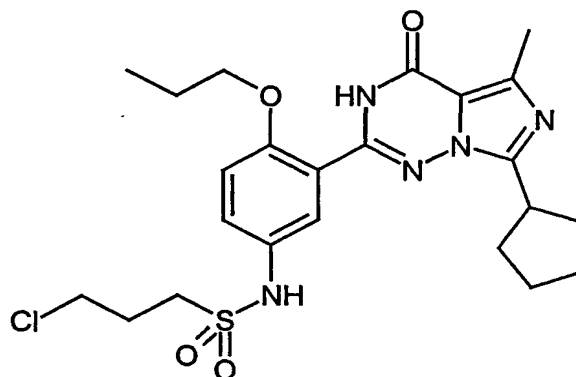
Ausbeute: 128 mg (68.3% d. Th.).

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.43 (quin., 1H), 3.93 (t, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.12-7.26 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.03 (d, 2H), 10.36 (s, 1H), 11.37 (s, 1H);
MS (DCI/ NH_3): 576 (M+H).

10

Beispiel 15

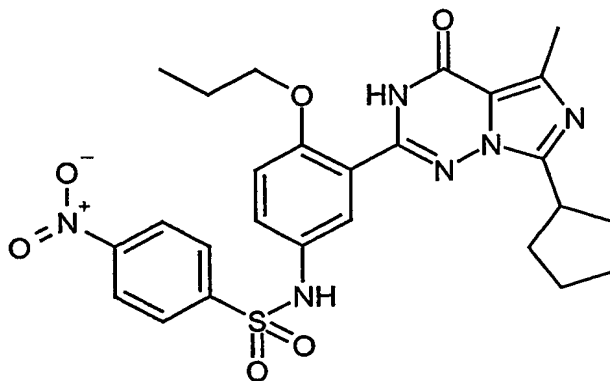
2-[5-(3-Chlorpropansulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 15 368 mg (1.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 266 mg (1.5 mmol) 3-Chlorpropansulfonsäurechlorid und 0.81 ml (10.0 mmol) Pyridin in 12 ml Dichlormethan in 3 Stunden umgesetzt.
Ausbeute: 508 mg (85.7% d. Th.).
- 20 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.55-2.22 (m, 12H), 2.47 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.47 (quin., 1H), 3.75 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (dd, 2H), 9.80 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);
MS (ESI): 508 (M+H).

Beispiel 16

2-[5-(p-Nitrobenzolsulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



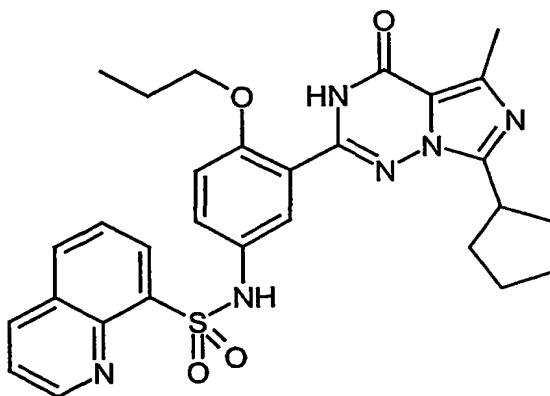
- 5 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 136 mg (0.612 mmol) p-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid und 0.33 ml (4.08 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

Ausbeute: 205 mg (91.1 % d. Th.).

- 10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.57-2.02 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.40 (quin., 1H), 3.92 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.38 (d, 2H), 10.52 (s, 1H), 11.43 (s, 1H);
MS (DCI/NH₃): 553 (M+H).

15 **Beispiel 17**

2-[5-(Chinolin-8-sulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 221 mg (0.96 mmol) Chinolin-8-sulfonsäurechlorid und 0.33 ml (4.08 mmol) Pyridin in 8 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

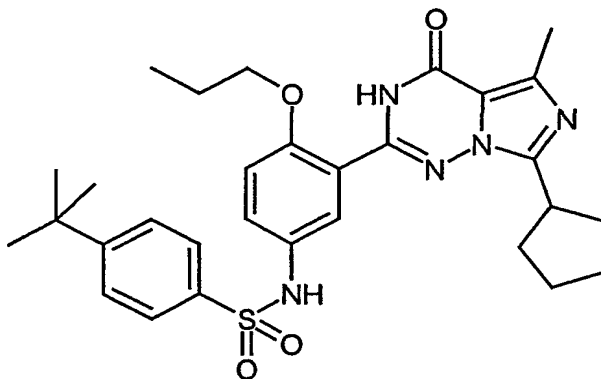
Ausbeute: 180 mg (79.0% d. Th.).

- 5 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.85 (t, 3H), 1.50-2.03 (m, 10H), 2.43 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.63-7.77 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 8.53 (dd, 1H), 9.17 (dd, 1H), 9.90-10.17 (bs, 1H), 11.17-11.43 (bs, 1H);
MS : 559 (M+H).

10

Beispiel 18

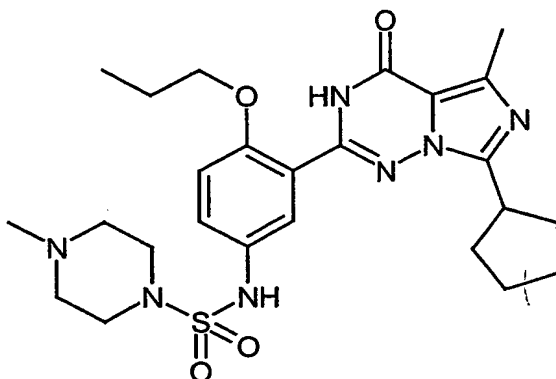
2-[5-(4-tert.-Butylbenzolsulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 15 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 143 mg (0.612 mmol) 4-tert.-Butylbenzolsulfonsäurechlorid und 0.33 ml (4.08 mmol) Pyridin in 8 ml Tetrahydrofuran in 1 Stunde umgesetzt.
Ausbeute: 203 mg (88.0% d. Th.).
- 20 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.91 (t, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.55-2.12 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.45 (quint., 1H), 3.93 (t, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 10.25 (bs, 1H), 1.41 (bs, 1H);
MS (DCI/NH₃): 564 (M+H).

Beispiel 19

2-[5-(4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonylamino)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



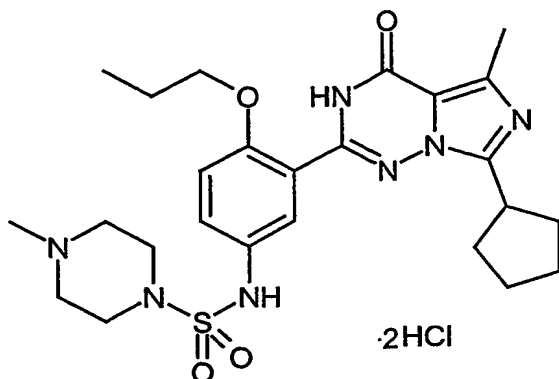
- 5 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 576 mg (2.45 mmol) 4-Methyl-1-piperazinsulfonylchlorid in 6.6 ml (81.6 mmol) Pyridin 3.5 Stunden lang behandelt.

Ausbeute: 106 mg (48.8 % d. Th.).

- 10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.53-2.10 (m, 10H), 2.17 (s, 3H), 2.27 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 3.48 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 9.87 (s, 1H), 11.48 (s, 1H);
MS (ESI): 530 (M+H).

15 **Beispiel 20**

2-[5-(4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonylamino)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on-Dihydrochlorid



62.9 mg (0.119 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19 werden in 5 ml Dichlormethan gelöst, über eine kleine Glasfritte filtriert und mit 1 ml Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 1 ml 1M HCl in Ether tropfenweise versetzt, wobei eine zum Teil schmierige Fällung entsteht, die durch weiteres Rühren und Kratzen kristallin wird. Nach 15 Minuten Rühren in 15 ml Ether wird das kristalline Produkt abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

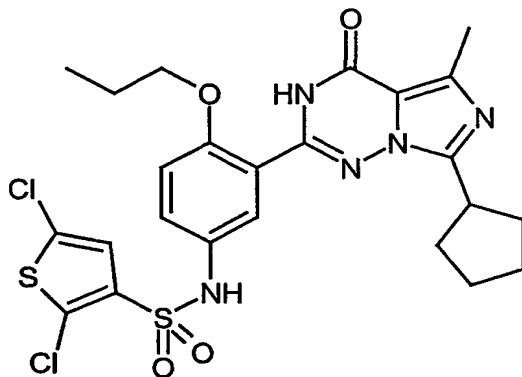
Ausbeute: 36.3 mg (50.2% d. Th.).

MS (ESI): 530 (M+H) für freie Base,

HPLC (analytisch): 97.4% RT: 4.70 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

Beispiel 21

2-[5-(2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 308 mg (1.224 mmol) 2,5-Dichlorthiophen-3-sulfonylchlorid und 0.33 ml (4.08 mmol) Pyridin in Tetrahydrofuran in 4 Stunden umgesetzt.

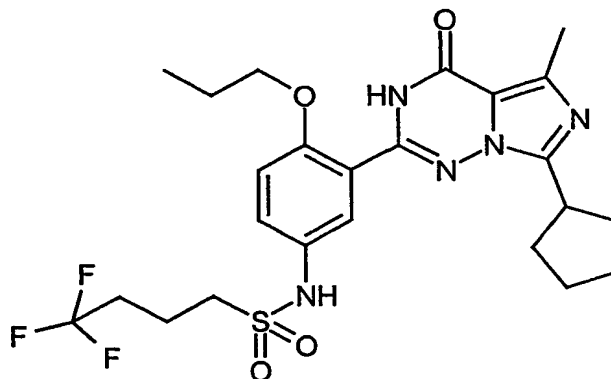
Ausbeute: 66.1 mg (27.8% d. Th.).

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.58-2.10 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.47 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 10.57 (s, 1H), 11.48 (s, 1H);

MS (ESI): 582 (M+H).

Beispiel 22

2-[2-Propoxy-5-(4,4,4-Trifluor-1-butansulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 183 mg (0.87 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäurechlorid und 484 mg (6.12 mmol) Pyridin in 8 ml Tetrahydrofuran in 3 Stunden umgesetzt.

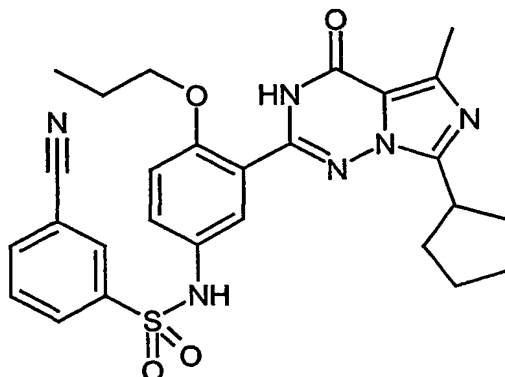
Ausbeute: 33.5 mg (15.2% d. Th.).

MS (DCI/NH₃): 542 (M+H)

- 10 HPLC (analytisch): 97.5% RT: 6.99 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm;
DC: R_f=0.64 (Toluol:Essigsäureethylester = 2:8).

15 **Beispiel 23**

2-[5-(3-Cyanobenzolsulfonamido)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



200 mg (0.566 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 342 mg (1.70 mmol) 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid und 0.46 ml (5.66 mmol) Pyridin in 15 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

Ausbeute: 58.8 mg (19.5% d. Th.).

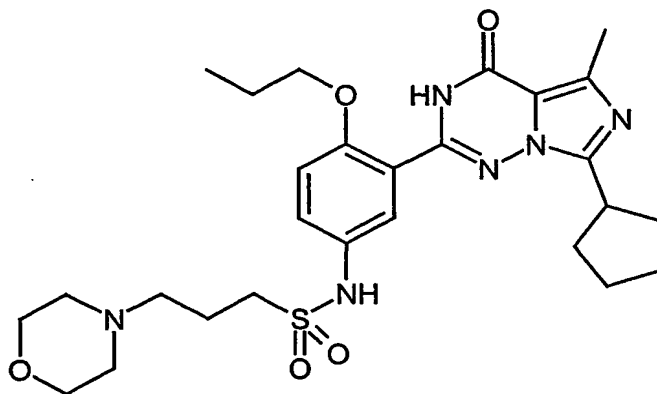
5 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.55-2.08 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.42 (quin., 1H), 3.93 (t, 2H), 7.06-7.28 (m, 3H), 7.82 (quar, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 10.38 (s, 1H), 11.42 (s, 1H);

MS (ESI): 533 (M+H).

10

Beispiel 24

2-[5-(γ -Morpholinopropan-sulfonylamino)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15 100 mg (0.272 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 250 mg (1.09 mmol) γ -Morpholino-propansulfonsäurechlorid und 0.22 ml (2.73 mmol) Pyridin in 5 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt.

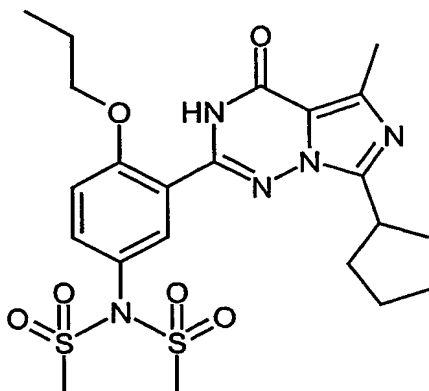
Ausbeute: 137 mg (90.0% d. Th.).

MS (DCI/NH₃): 559 (M+H),

20 HPLC (analytisch): 90.0% RT: 4.68 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm; DC: R_f=0.28 (Essigsäureethylester:Methanol = 9:1).

Beispiel 25

2-[5-(N,N-Bismethylsulfonyl)amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

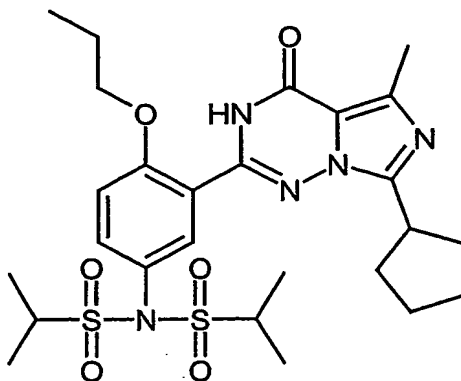


- 5 55.1 mg (0.15 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 44A werden in 5ml Tetrahydrofuran nacheinander mit 37.9 mg (0.38 mmol) Triethylamin und 42.9 mg (0.38 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester verteilt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingeeengt.
- 10 Der Rückstand wird an 30 ml Kieselgel mit Dichlormethan unter Zusatz von Methanol im Gradientenverfahren chromatografiert.
- Ausbeute: 51.7 mg (77.4% d.Th.).
- MS (ESI): 524 (M+H),
- DC: $R_f=0.52$ (Toluol:Essigsäureethylester = 6:4).
- 15 Als Nebenprodukt werden 5.8 mg (8.7% d. Th.) Mono-mesylderivat = Beispiel 13 isoliert.

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 25 werden folgende Verbindungen hergestellt (Beispiel 26 bis Beispiel 35):

Beispiel 26

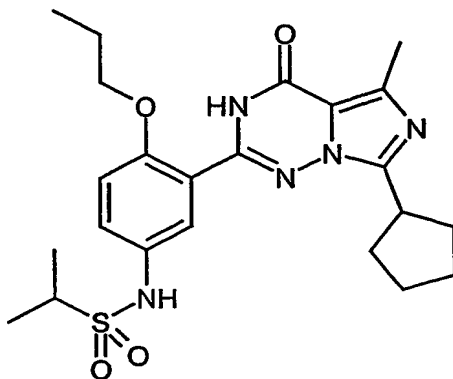
2-[5-(N,N-Bisisopropylsulfonyl)amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 116 mg (0.816 mmol) 2-Propansulfonsäurechlorid und 0.12 ml (0.857 mmol) Triethylamin in 15 ml Tetrahydrofuran innerhalb 1 Stunde umgesetzt.
Ausbeute: 41.0 mg (17.4% d.Th.).
MS (ESI): 580 (M+H),
- 10 HPLC (analytisch): 98.9% RT: 7.91 min, Säule: Kromasil (125X2mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss:2ml/min, 200-400nm;
DC: R_f=0.40 (Toluol:Essigsäureethylester = 1:1).

Beispiel 27

- 15 2-(5-Isopropylsulfonylamino-2-propoxy-phenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Als Nebenprodukt werden im Beispiel 26 11.4 mg (5.90% d. Th.) Mono-isopropyl-derivat isoliert.

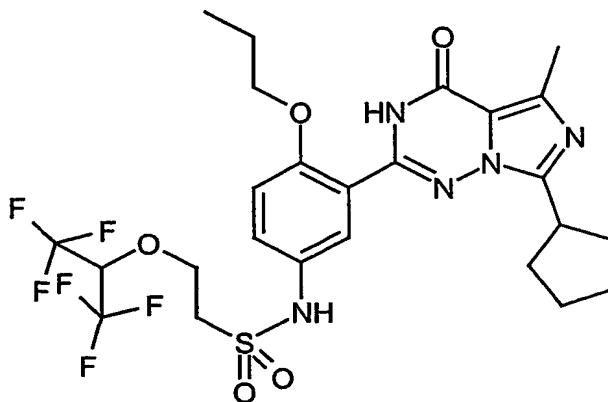
MS (ESI): 474 (M+H),

DC: $R_f=0.35$ (Toluol:Essigsäureethylester = 1:1).

5

Beispiel 28

2-{2-Propoxy-5-[2-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethoxy)-ethansulfonyl-amino]-phenyl}-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10

150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 180 mg (0.612 mmol) 2-(2,2,2-Trifluor-1-trifluormethyl-ethoxy)-ethansulfonylchlorid und 0.085 ml (0.612 mmol) Triethylamin innerhalb 1 Stunde umgesetzt.

Ausbeute: 77.0 mg (30.2% d.Th.).

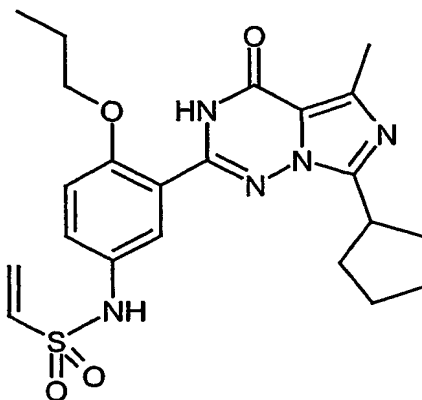
¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.53-2.07 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.42 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 5.60 (quin., 1H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (dd, 2H), 9.88 (bs, 1H), 11.50 (bs, 1H);

MS (DCI/NH₃): 626 (M+H).

20

Beispiel 29

2-(2-Propoxy-5-vinylsulfonylamino-phenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



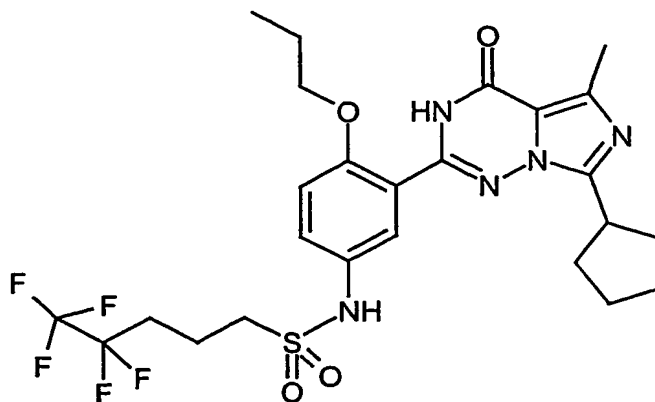
- 5 Bei der Herstellung von Beispiel 28 entsteht als Nebenprodukt das Vinyl-sulfonyl-amido-derivat.

Ausbeute: 64.5 mg (25.3% d. Th.).

- ¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.92 (t, 3H), 1.52-2.08 (m, 10H), 2.43 (s, 3H), 3.47 (quint., 1H), 3.97 (t, 2H), 6.03 (dd, 2H), 6.79 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.27 (d, 1H),
 10 7.37 (m, 1H), 9.97 (bs, 1H), 11.45 (bs, 1H);
 MS (DCI/NH₃): 458 (M+H).

Beispiel 30

- 15 2-[2-Propoxy-5-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl-amino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 160 mg (0.612 mmol) 4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonylchlorid und 62 mg (0.612 mmol) Triethylamin in 8 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde behandelt.

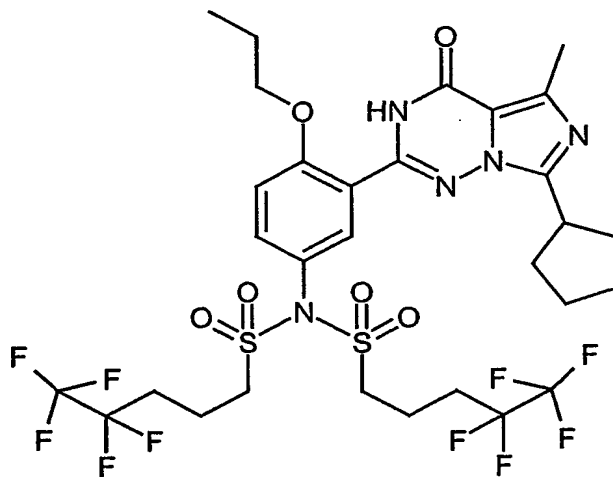
Ausbeute: 171 mg (70.9% d.Th.).

- 5 ^1H NMR (200 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.53-2.09 (m, 12H), 2.23-2.42 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 3.47 (quin., 1H), 3.97 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (dd, 2H), 9.83 (s, 1H), 11.48 (s, 1H);
MS (DCI/ NH_3): 592 (M+H).

10

Beispiel 31

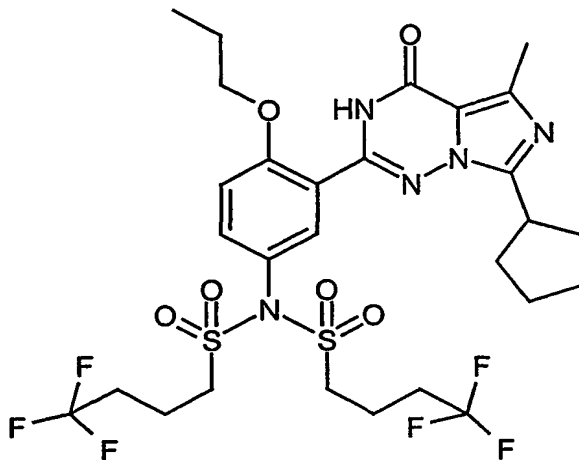
2-[5-Bis(N,N-4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 15 Als Nebenprodukt werden im Beispiel 30 10.2 mg (4.20% d. Th.) Bis-derivat isoliert.
MS (ESI): 816 (M+H),
DC: $R_f=0.74$ (Toluol:Essigester:Ameisensäure = 2:7.5:0.5).

Beispiel 32

2-[5-Bis(N,N-4,4,4-trifluor-1-butansulfonyl)amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

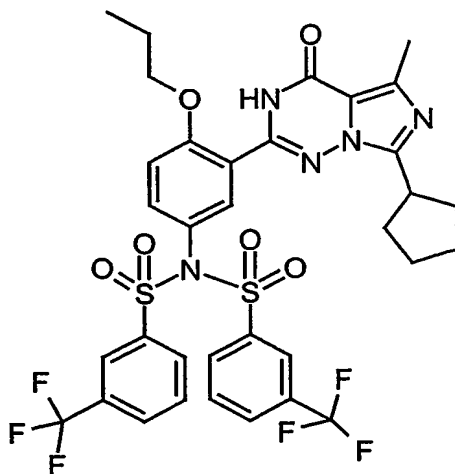


- 5 150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 529 mg (2.512 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäurechlorid und 0.49 ml (3.516 mmol) Triethylamin in 12 ml Tetrahydrofuran innerhalb 5 Stunden umgesetzt.
Ausbeute: 194 mg (66.8% d.Th.).
- ¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.53-2.15 (m, 18H), 2.47 (s, 3H), 3.50
10 (quin., 1H), 3.80 (t, 4H), 4.08 (t, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 11.62 (s, 1H);
MS (ESI): 716 (M+H).

Beispiel 33

- 15 2-[5-Bis(N,N-3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

- 124 -



150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 399 mg (1.632 mmol) 3-(trifluormethyl)benzolsulfonylchlorid und 0.239 ml (1.714 mmol) Pyridin in 8 ml Tetrahydrofuran innerhalb 3 Stunden umgesetzt.

5 Ausbeute: 169 mg (52.8% d.Th.).

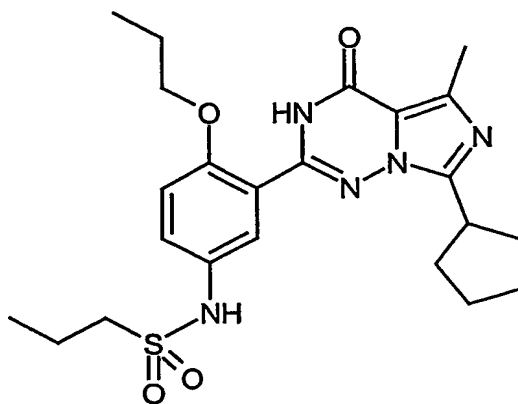
¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.57-2.00 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.97 (t, 2H), 8.07 (s, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 11.57 (s, 1H);

MS (ESI): 784 (M+H).

10

Beispiel 34

2-(2-Propoxy-5-propansulfonylamino-phenyl)-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15

150 mg (0.408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44A werden mit 116 mg (0.816 mmol) 1-Propansulfonsäurechlorid und 87 mg (0.816 mmol) Triethylamin in 15 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde behandelt.

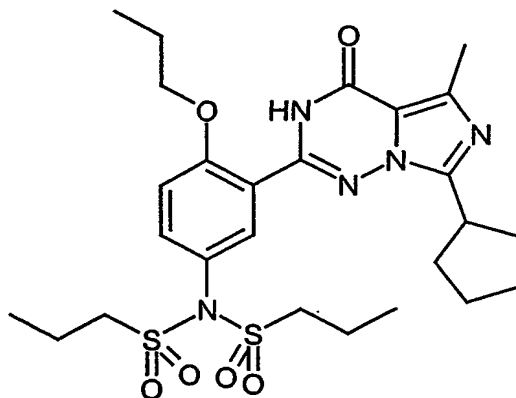
Ausbeute: 72.6 mg (37.6% d.Th.).

- 5 ^1H NMR (300 MHz, DMSO): 0.94 (quar, 6H), 1.58-2.05 (m, 12H), 2.48 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.45 (quin., 1H), 3.98 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 9.63 (s, 1H), 11.40 (s, 1H);
MS (ESI): 474 (M+H).

10

Beispiel 35

2-[5-Bis(N,N-propansulfonyl)amino-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



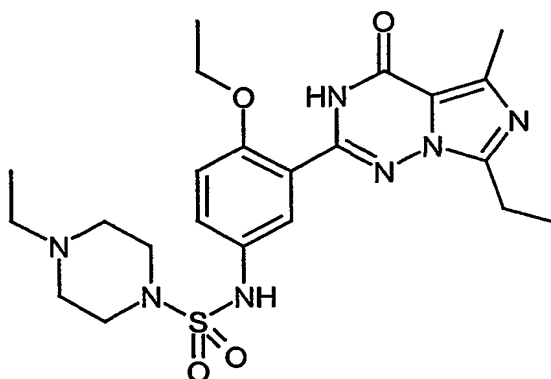
- 15 Als Nebenprodukt werden im Beispiel 34 73.3 mg (31.0% d. Th.) des Bis-Derivates isoliert.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): 1.00 (tt, 9H), 1.59-2.04 (m, 14H), 2.48 (s, 3H), 3.48 (quin., 1H), 3.64 (t, 4H), 4.07 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 11.56 (s, 1H);
MS (ESI): 580 (M+H).

20

Beispiel 36

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



400 mg (1.22 mmol) Aminoverbindung aus Beispiel 46A werden in 19.3 g (244 mmol) Pyridin unter Argon mit 1.22 g (4.89 mmol) 4-Ethyl-1-piperazin-sulfonyl-chlorid-hydrochlorid 16 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wird die Lösung eingeeengt, der Rückstand in Toluol aufgenommen und nochmals eingeeengt. Danach wird der Rückstand in 170 ml Dichlormethan, 10 ml NaHCO₃-Lösung und 5 ml Wasser verteilt, die organische Schicht abgetrennt, die wässrige Schicht 2 mal mit Dichlormethan gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatografie an 140 ml Kieselgel mit Essigsäureethylester, zu dem man Aceton mit steigenden Anteil von 11% bis 43% hinzufügt.

Ausbeute: 394 mg (64.0% d. Th.).

DC: R_f=0.48 (Aceton).

Hydrochloridbildung: 383 mg (0.76 mmol) der freien Base werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und mit 2 ml 1 M HCl in Ether verrührt. Anschließend gibt man 15 ml Ether hinzu und rührt 20 Minuten, wobei ein festes Material ausfällt, das abgesaugt, mit 15 ml Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet wird.

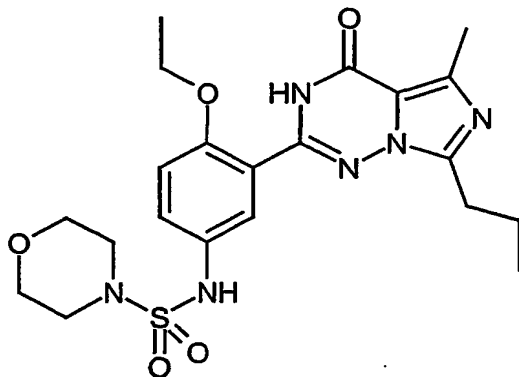
Ausbeute: 235 mg (51.1% d. Th.).

¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.80 (hex, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.83-3.90 (mm, 12H), 4.08 (quar., 2H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 12.02 (s, 1H);

MS (ESI): 504 (M+H).

Beispiel 37

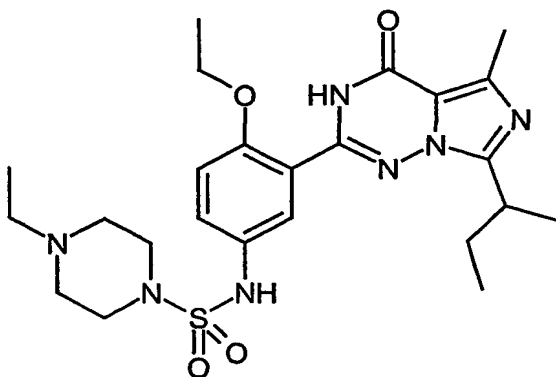
2-[2-Ethoxy-5-(morpholinylsulfon-amido)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 150 mg (0.458 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 46A mit 680 mg (3.67 mmol) Morpholin-N-sulfonsäurechlorid in 7.4 ml Pyridin unter Argon 8 Stunden bei 40°C umgesetzt.
Ausbeute: 128 mg (58.5% d. Th.).
MS (DCI/NH₃): 477 (M+H),
- 10 HPLC (analytisch): 92.8% RT: 5.13 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm),
Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

Beispiel 38

- 15 2-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-7-(1-ethylpropyl)-5-methyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 36 aus 150 mg (0.422 mmol) der Aminoverbindung des Beispiels 48A und 421 mg (1.69 mmol) 4-Ethyl-piperazinsulfonylchlorid-hydrochlorid in 6.81 ml Pyridin. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatografie über 100 ml Kieselgel mit Essigsäure-ethyl-
5 ethylester und Aceton als Eluens im Gradientenverfahren von 9:1 bis 1:1.

Ausbeute: 22.4 mg (10.0% d. Th.).

MS (DCI/NH₃): 532 (M+H),

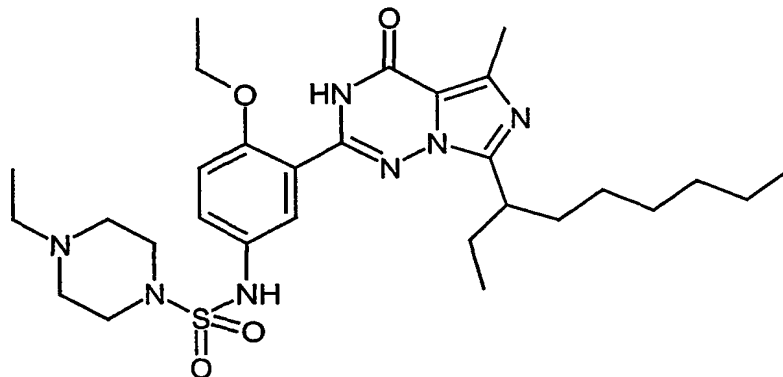
HPLC (analytisch): 93.5% RT: 4.64 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm),

Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

10

Beispiel 39

2-[2-Ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethyl-heptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15

Die Herstellung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels 36 aus 120 mg (0.292 mmol) der Aminoverbindung des Beispiels 50A und 581 mg (2.33 mmol) 4-Ethyl-piperazinsulfonylchlorid-hydrochlorid in 4.71 ml Pyridin bei Raumtemperatur. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatografie über 40 ml Kieselgel mit Essigsäureethyl-
20 ethylester und Methanol als Eluent.

Ausbeute: 63.6 mg (37.1% d. Th.).

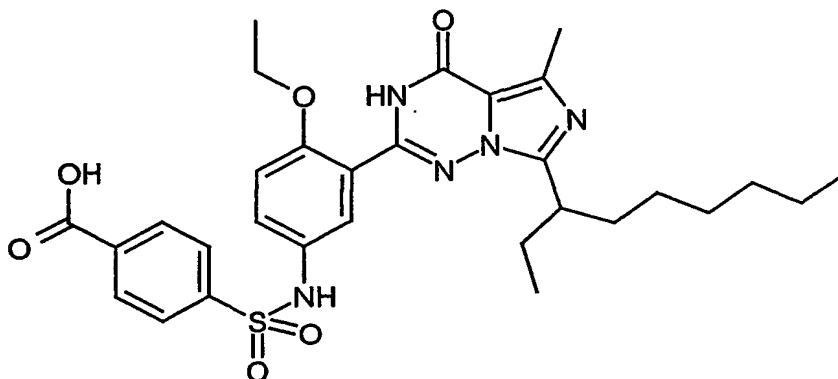
MS (ESI): 588 (M+H),

DC: R_f=0.57 (Essigsäureethyl-ester:Methanol = 8:2).

25

Beispiel 40

2-[5-(4-Carboxybenzol-sulfonylamino)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



5 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Amino-
verbindung aus Beispiel 50A mit 80.4 mg (0.364 mmol) 4-Chlorsulfonyl-benzoe-
säure und 0.10 ml (1.22 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umge-
setzt. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Chromatografie über 40 ml
Kieselgel mit Essigester und Methanol als Eluent im Gradientenverfahren von 95:5
10 bis 8:2.

Ausbeute: 65.4 mg (90.4% d. Th.).

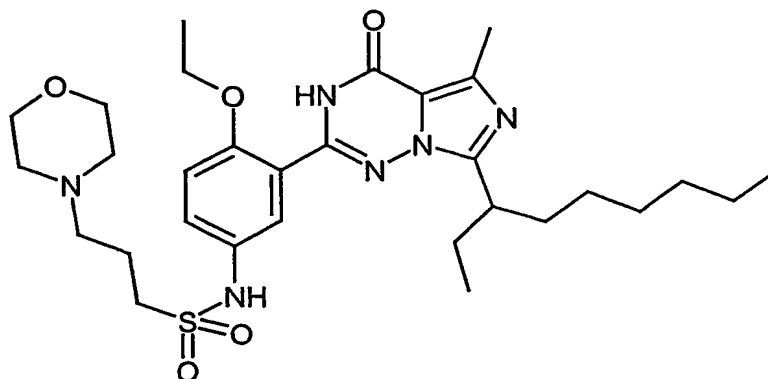
MS (DCI/NH₃): 596 (M+H),

HPLC (analytisch): 90.4% RT: 7.08 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm),
Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

15

Beispiel 41

2-[2-Ethoxy-5-(γ-Morpholinopropan-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethyl-
heptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Amino-
 verbindung aus Beispiel 50A mit 111 mg (0.486 mmol) γ -Morpholino-propan-
 sulfonsäurechlorid und 0.10 ml (1.22 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über
 5 Nacht umgesetzt. Nach Reinigung des Produktes über Kieselgel mit Essigsäure-
 ethylester und Methanol als Eluent erhält man 66.3 mg (90.5% d. Th.).

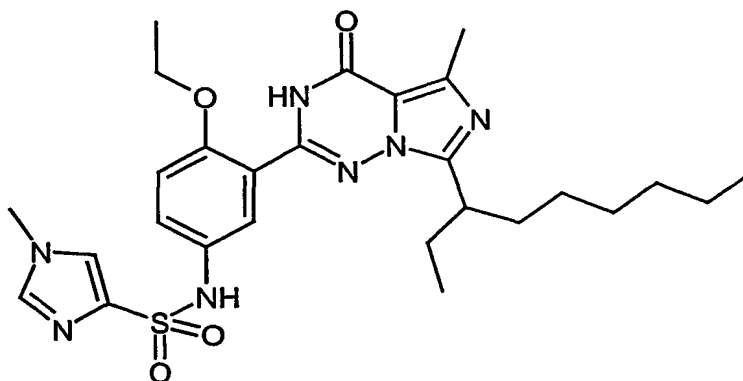
MS (ESI): 603 (M+H),

HPLC (analytisch): 95.9% RT: 7.05 min, Säule: Gromsil ODSB (125X4mm), Lauf-
 mittel: 0.01m H_3PO_4 / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

10

Beispiel 42

2-[2-Ethoxy-5-(1-methylimidazol-4-sulfonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-
 ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15 Analog zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Amino-
 verbindung aus Beispiel 50A mit 87.8 mg (0.486 mmol) 1-Methylimidazol-4-
 sulfonylchlorid und 0.10 ml (1.22 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht
 umgesetzt. Nach Reinigung des Produktes über Kieselgel mit Essigsäureethylester

und Methanol als Eluent erhält man 65.2 mg (96.6% d. Th.).

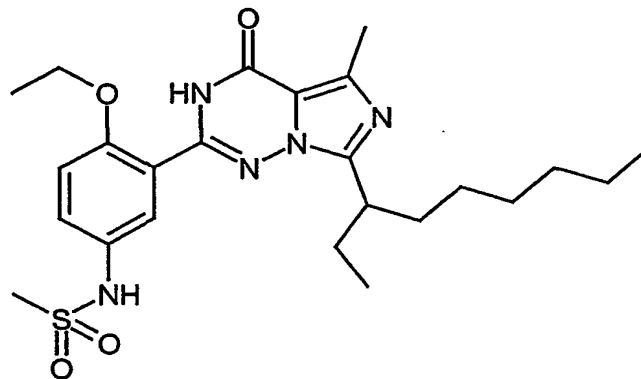
MS (ESI): 556 (M+H),

HPLC (analytisch): 92.9% RT: 6.74 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm),
Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

5

Beispiel 43

2-[2-Ethoxy-5-methylsulfonylamino-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo
[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10

Analog zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Aminover-
bindung aus Beispiel 50A mit 55.7 mg (0.486 mmol) Methansulfonsäurechlorid und
0.10 ml (1.22 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt. Nach
Reinigung des Produktes über Kieselgel mit Toluol und Essigsäureethylester von 8:2
bis 5:5 erhält man 23.4 mg (39.3% d. Th.).

15

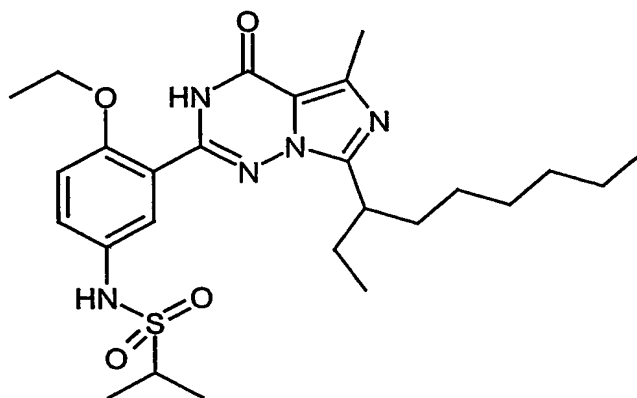
MS (ESI): 490 (M+H),

DC: R_f=0.47 (Toluol : Essigsäureethylester = 2:8).

20

Beispiel 44

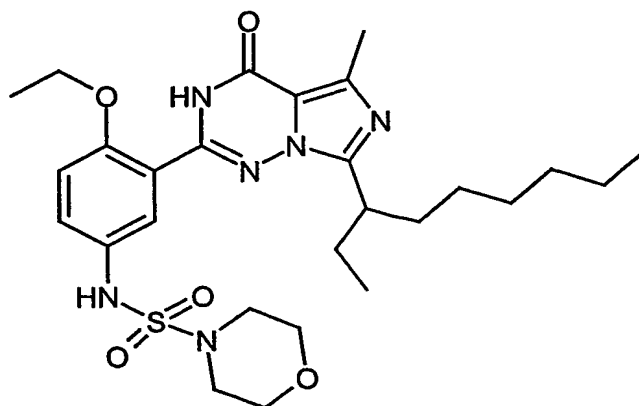
2-[2-Ethoxy-5-isopropylsulfonylamino-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo [5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 Analog zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 50A mit 333 mg (2.34 mmol) Isopropylsulfonylchlorid und 0.12 ml (1.46 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt. Nach Reinigung des Produktes über 40 ml Kieselgel mit Essigsäureethylester und Methanol als Eluens erhält man 37.0 mg (49.0% d. Th.).
- 10 MS (DCI/NH₃): 518 (M+H),
DC: R_f=0.65 (Toluol:Essigsäureethylester = 2:8).

Beispiel 45

- 15 2-[2-Ethoxy-5-(4-morpholinyl-sulfonamido)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



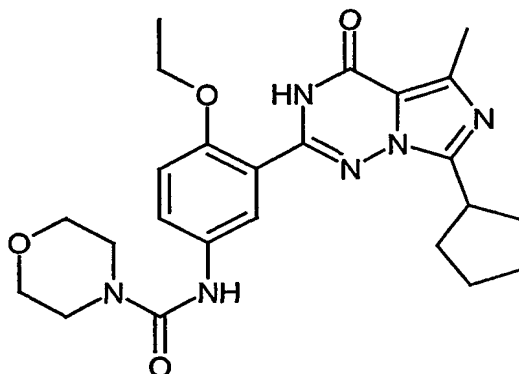
Analog zur Vorschrift des Beispiels 36 werden 50 mg (0.121 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 50A mit 360 mg (1.94 mmol) Morpholin-N-sulfonsäurechlorid und 0.10 ml (1.22 mmol) Pyridin in Tetrahydrofuran über Nacht umgesetzt. Nach Reinigung des Rohproduktes über 40 ml Kieselgel mit Toluol und Essigsäureethylester als Eluens von 6:4 bis 5:5 erhält man 9.3 mg (13.7% d. Th.).

MS (ESI): 561 (M+H),

HPLC (analytisch): 94.8% RT: 7.74 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss:2ml/min, 200-400nm.

10 Beispiel 46

2-[2-Ethoxy-5-(4-morpholino-carbonyl-amino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



213 mg (0.601 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 42A und 0.2 ml (1.43 mmol) Triethylamin werden in 6 ml Tetrahydrofuran gelöst; man kühlt auf 5°C und spritzt 0.489 ml (4.22 mmol) 4-Morpholino-carbonylchlorid gelöst in 4 ml Tetrahydrofuran hinzu. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester, NH₄Cl- und NaHCO₃-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase noch 3 mal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, getrocknet und eingeeengt. Man chromatografiert das Produkt an 60 ml Kieselgel mit Essigsäureethylester/Methanol als Eluent.

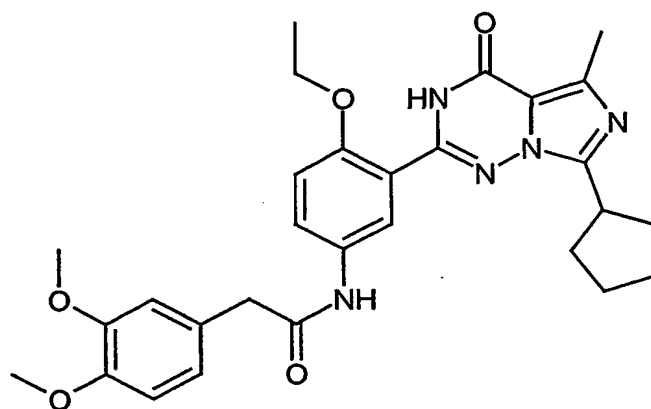
Ausbeute: 275 mg (98% d. Th.).

^1H NMR (200 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.58-2.07 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 3.12 (t, 4H), 3.41 (quin., 1H), 3.55 (t, 4H), 4.08 (quar., 2H), 7.08 (d, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

5

Beispiel 47

2-[5-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl-amino)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10 Analog der Herstellung von Beispiel 46 werden 100 mg (0.283 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A mit 182 mg (0.849 mmol) 3,4-Dimethoxyphenyl-essigsäurechlorid und 0.23 ml (2.84 mmol) Pyridin in 6 ml Tetrahydrofuran umgesetzt.

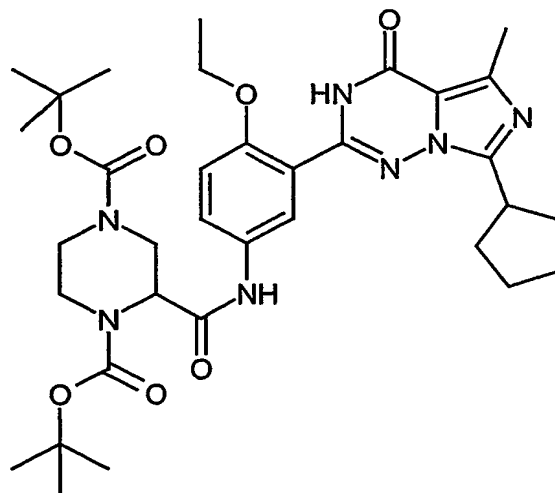
Ausbeute: 141 mg (93.9% d. Th.).

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 1.30 (t, 3H), 1.57-2.05 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 3.45 (quin., 1H), 3.53 (s, 2H), 3.73 (d, 6H), 4.07 (quar., 2H), 6.82-6.95 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.73 (m, 2H), 10.12 (s, 1H), 11.50 (s, 1H);

MS (ESI): 532 (M+H).

Beispiel 48

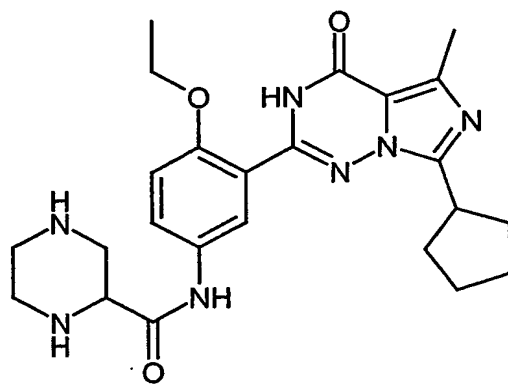
2-[5-(1,4-Di-tert.-butyloxycarbonyl-(\pm)-piperazin-2-carbonyl-amino)-2-ethoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 5 110 mg (0.311 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 42A und 247 mg (0.747 mmol) N,N'-Di-tert.-butyloxycarbonyl-(\pm)-piperazin-2-carbonsäure werden in 30 ml Dichlormethan mit 154 mg (0.747 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 120 ml Kieselgel geschüttet, mit Dichlormethan nachgespült, und danach mit Cyclohexan unter Zusatz von Essigsäureethylester das Produkt im Gradientenverfahren von 8:2 bis 1:1 eluiert.
- 10 Ausbeute: 203 mg (98.0% d. Th.).
- $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO): 1.12-1.44 (m, 21H), 1.57-2.07 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.76-3.04 (m, 1H), 3.38-3.94 (m, 5H), 4.08 (quar, 2H), 4.28-4.58 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 10.16 (s, 1H), 11.52 (s, 1H);
- 15 MS (DCI/ NH_3): 666 (M+H).

Beispiel 49

2-[2-Ethoxy-5-(\oplus)-piperazin-2-carbonyl-amino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



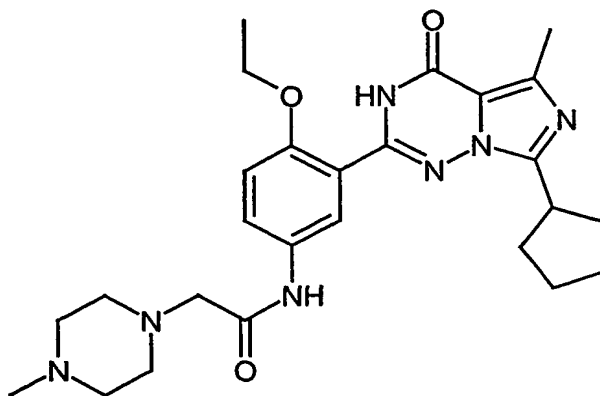
- 5 132 mg (0.198 mmol) der Verbindung aus Beispiel 48 werden 90 Minuten mit 5 ml Trifluoressigsäure behandelt; danach wird die Lösung eingengt, der Rückstand mit Dichlormethan und 10%iger NaHCO₃-Lösung versetzt, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 59.4 mg (64.4% d. Th.).

- 10 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 1.51 (t, 3H), 1.61-2.21 (m, 10H), 2.64 (s, 3H), 2.80-3.07 (m, 5H), 3.22 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.66 (quin., 1H), 4.20 (quar, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 9.12 (s, 1H).

Beispiel 50

- 15 2-[2-Ethoxy-5-(4-methyl-piperazin-acetylamino)-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



Analog der Herstellung von Beispiel 48 werden 60 mg (0.17 mmol) der Amino-verbindung aus Beispiel 42A mit 64.5 mg (0.407 mmol) 4-Methyl-1-piperazin-essigsäure in Gegenwart von 84.1 mg (0.407 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 20 ml Dichlormethan 4 Tage lang zur Umsetzung gebracht.

5 Ausbeute: 75.6 mg (90.2% d. Th.).

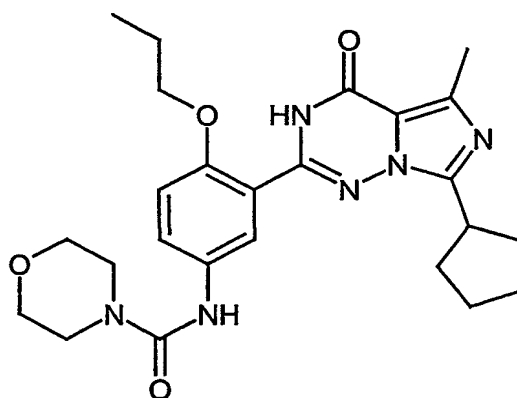
MS (ESI): 494 (M+H),

HPLC (analytisch): 66.0% RT: 2.13 min, Säule: Nucleosil C18 (125x4mm), Laufmittel: 75% H₂O mit 1% Trifluoressigsäure 25% Acetonitril, Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

10

Beispiel 51

2-[5-(4-Morpholino-carbonylamino)-2-propoxy-phenyl]-5-methyl-7-cyclopentyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



15

150 mg (0.408 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 44A in 6 ml Tetrahydrofuran werden unter Argon mit 0.32 g (4.082 mmol) Pyridin und durch portionsweise Zugabe von 0.449 g (3.0 mmol) 4-Morpholino-N-carbonsäurechlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigsäureethylester und Wasser verdünnt, die wässrige Phase nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an 50 ml Kieselgel mit Toluol unter Zusatz von Essigsäureethylester im Gradientenverfahren chromatografiert.

20

Ausbeute: 139 mg (70.7% d. Th.).

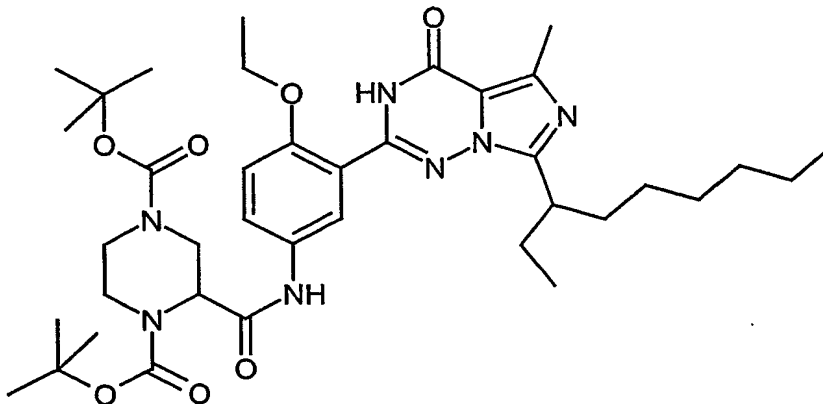
¹H NMR (300 MHz, DMSO): 0.93 (t, 3H), 1.57-2.08 (m, 10H), 2.48 (s, 3H), 3.42 (t, 4H), 3.50 (quin., 1H), 3.61 (t, 4H), 3.97 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);

MS (ESI): 481 (M+H).

5

Beispiel 52

2-[2-Ethoxy-5-(1,4-di-tert.-butyloxycarbonyl-(⁻)-piperazin-2-carbonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



10

Analog zur Vorschrift des Beispiels 48 werden 186 mg (0.452 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 50A mit 358 mg (1.085 mmol) N,N'-Di-tert.-butyloxycarbonyl-(⁻)-piperazin-2-carbonsäure in Gegenwart von 224 mg (1.085 mmol) Dicyclohexyl-carbodiimid in 20 ml Dichlormethan innerhalb von 2 Tagen umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatografie über 150 ml Kieselgel mit Cyclohexan und Essigsäureethylester im Gradientenverfahren von 8:2 bis 1:1 eluiert.

15

Ausbeute: 295 mg (90.2% d. Th.).

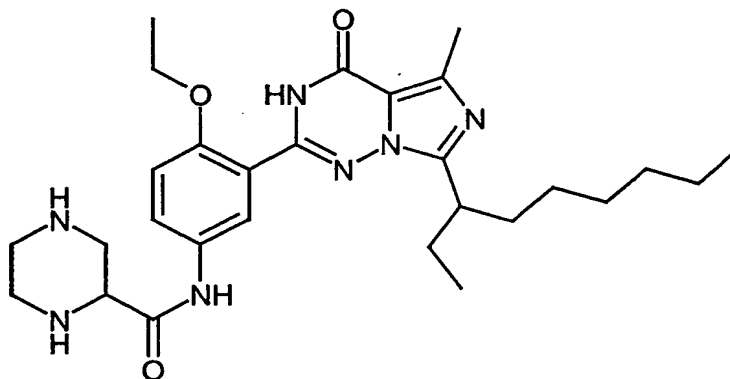
MS (DCI/NH₃): 724 (M+H),

20

HPLC (analytisch): 98.0% RT: 6.68 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss:2ml/min, 200-400nm.

Beispiel 53

2-[2-Ethoxy-5-(1,4-di-tert.-butyloxycarbonyl-(⁻)-piperazin-2-carbonylamino)-phenyl]-5-methyl-7-(2-ethylheptyl)-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



5

Analog zur Vorschrift des Beispiels 49 werden 358 mg (0.495 mmol) der Verbindung aus Beispiel 52 mit 15 ml Trifluoressigsäure behandelt.

Ausbeute: 260 mg (100% d. Th.).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 0.82 (quar, 6H), 1.06-1.35 (m, 9H), 1.53 (t, 3H), 1.62-1.98 (m, 7H), 2.64 (s, 3H), 2.80-3.41 (mm, 6H), 3.48 (quin., 1H), 4.21 (quar., 2H), 7.00 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H);

10

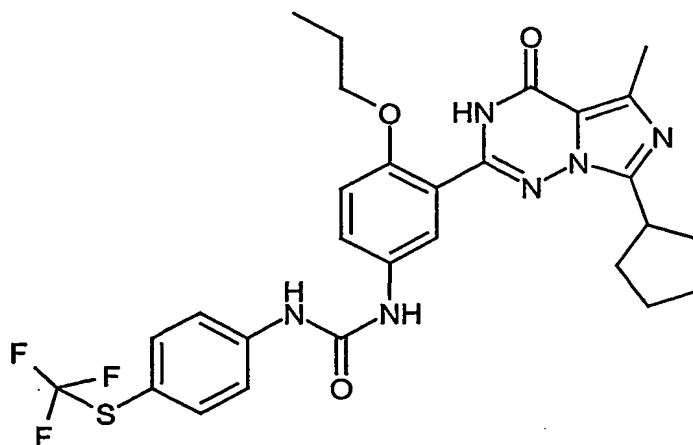
MS (DCI/NH₃): 524 (M+H),

HPLC (analytisch): 97.6% RT: 4.57 min, Säule: Gromsil ODSB (250X4.6mm), Laufmittel: Wasser / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

15

Beispiel 54

1-{3-(7-Cyclopentyl-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-propoxy-phenyl}-3-(4-trifluoromethyl-thio-phenyl)-harnstoff



Zu einer Lösung von 150 mg (0.408 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 44A in 8 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 179 mg (0.816 mmol) 4-(Trifluoromethylthio)phenylisocyanat gelöst in 4 ml Tetrahydrofuran hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Die Reaktionslösung wird mit Essigsäureethylester, Wasser und 6 ml NH₄Cl-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Schicht nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man chromatografiert an 40 ml Kieselgel mit Toluol und Essigsäureethylester im Gradientenverfahren von 9:1 bis 6:4 .

Ausbeute: 77.7 mg (32.4% d. Th.).

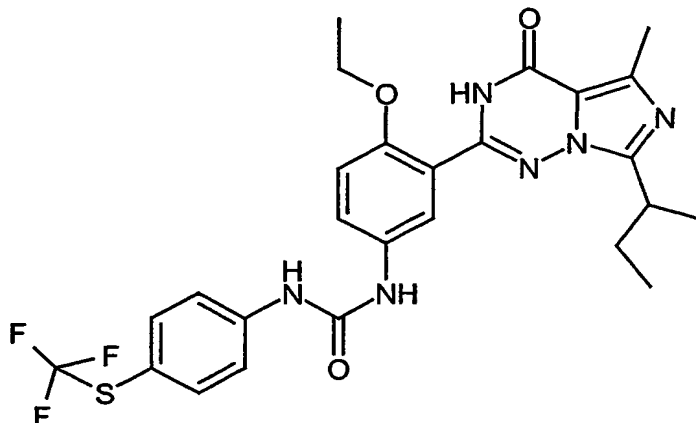
¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.95 (t, 3H), 1.52-2.10 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 3.50 (quin., 1H), 3.98 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.60 (s, 6H), 8.82 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 11.47 (s, 1H);

MS (DCI/NH₃): 587 (M+H).

Man erhält zusätzlich eine 2. Fraktion, die mit etwas Edukt verunreinigt ist (185 mg = 77.3% d. Th.).

Beispiel 55

1-{3-(7-(1-Ethylpropyl)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-ethoxy-phenyl}-3-(4-trifluoromethylthio-phenyl)-harnstoff



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 54 werden 230 mg (0.647 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 48A mit 284 mg (1.29 mmol) 4-(Trifluormethylthio)phenylisocyanat in 20 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 4 Stunden umgesetzt.

5 Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromatografie über Kieselgel mit Toluol und Essigsäureethylester als Eluens.

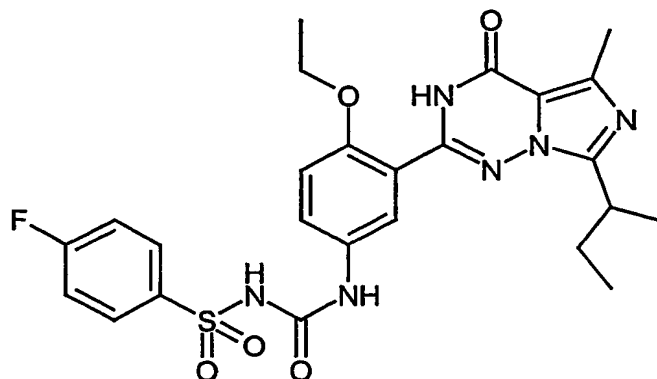
Ausbeute: 138 mg (37.2% d. Th.).

¹H NMR (200 MHz, DMSO): 0.77 (t, 6H), 1.30 (t, 3H), 1.63-1.81 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.11 (quin., 1H), 4.09 (quar, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.68
10 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 13.52 (s, 1H);

MS (ESI): 575 (M+H).

Beispiel 56

15 1-{3-(7-(1-Ethylpropyl)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-ethoxy-phenyl}-3-(4-fluorphenyl-sulfonyl)-harnstoff



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 54 aus 230 mg (0.647 mmol) der Aminoverbindung des Beispiels 48A und 260 mg (1.294 mmol) 4-Fluorbenzolsulfonyl-isocyanat in 15 ml Tetrahydrofuran. Nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur erfolgt die Isolierung des Rohproduktes an Kieselgel mittels Toluol und Essigsäureethylester.

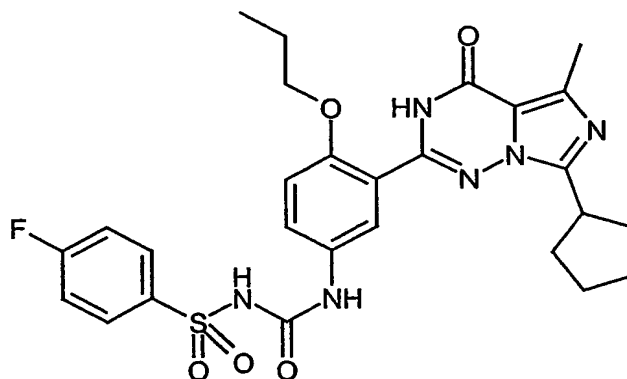
Ausbeute: 54.6 mg (15.2% d. Th.).

MS (ESI): 557 (M+H),

HPLC (analytisch): 70.0% RT: 6.68 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm), Laufmittel: 0.01m H₃PO₄ / Acetonitril (Gradient), Fluss: 2ml/min, 200-400nm.

Beispiel 57

1-{3-(7-Cyclopentyl-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl)-4-propoxy-phenyl}-3-(4-fluor-phenyl-sulfonyl)-harnstoff



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 54 aus 150 mg (0.408 mmol) der Aminoverbindung des Beispiels 44A und 411 mg (2.04 mmol) 4-Fluorbenzol-sulfonylisocyanat in 12 ml Tetrahydrofuran durch Reaktion über Nacht.

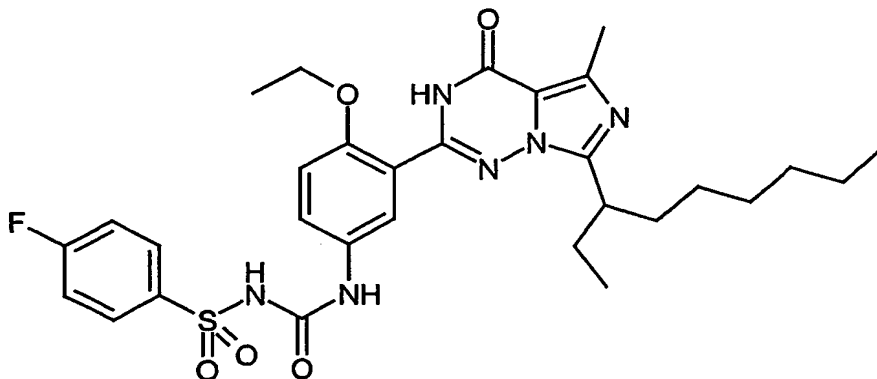
Ausbeute: 163 mg (70.1% d. Th.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 0.90 (t, 3H), 1.54-2.08 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 3.45 (quin., 1H), 3.88 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 11.37 (s, 1H);

MS (ESI): 569 (M+H).

Beispiel 58

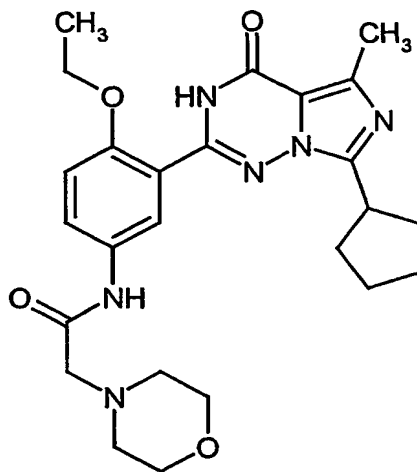
1-{3-[7-(2-Ethylheptyl)-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-2-yl]-4-ethoxy-phenyl}-3-(4-fluorphenyl-sulfonyl)-harnstoff



- 5 Analog zur Vorschrift des Beispiels 54 werden 50 mg (0.121 mmol) der Aminoverbindung aus Beispiel 50A mit 548 mg (2.72 mmol) 4-Fluorbenzolsulfonylisocyanat in Tetrahydrofuran über 2 Tage umgesetzt. Nach Reinigung des Rohproduktes über Kieselgel mit Toluol und Essigsäureethylester als Eluens von 4:6 bis 3:7 erhält man 36.2 mg (48.6% d. Th.).

- 10 MS (ESI): 613 (M+H),
HPLC (analytisch): 81.0% RT: 4.92 min, Säule: Nucleosil C18 (125X4mm),
Laufmittel: 0.01m H₃PO₄/ Acetonitril (Gradient), Fluss:2ml/min, 200-400nm.

15 **Beispiel 59**

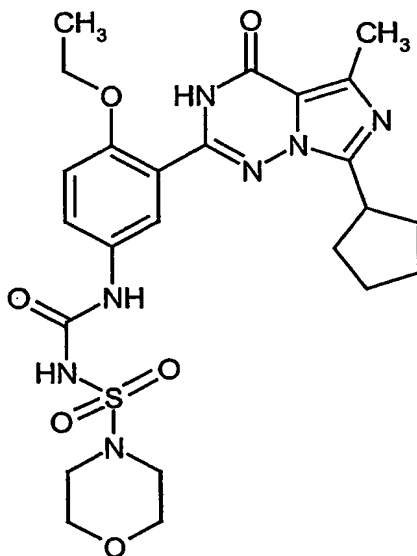


Zu einer Lösung aus 50 mg (0.14 mmol) des Amins Beispiel 42A in 1,2-Dichlorethan und 21.6 μ l (0.16 mmol) Et₃N wurden langsam 12.4 μ l (0.16 mmol) Chloracetylchlorid zugetropft. Nach 2 h erfolgte die Zugabe von 1 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und die Filtration über 1g Extrelut (CH₂Cl₂). Das Rohprodukt wurde abermals in 1,2-Dichlorethan gelöst, mit 87.1 μ l (0.34 mmol) Morpholin versetzt und 10 h auf 100°C erhitzt. Nach dem Nachrühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde mit 0.5 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung versetzt und über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂ filtriert (Essigester). Das eingeeengte Rohprodukt wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt (CH₂Cl₂ : MeOH = 15:1). Man erhielt 18.9 mg (34.5 %) des gewünschten Produktes (81 % nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) 481 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.29 (t, 3H, CH₃), 1.55 - 2.05 (m, 8H, CH₂), 3.12 (s, 2H, CH₂), 3.45 (m, 1H, CH), 3.63 (t, 4H, CH₂), 4.07 (g, 2H, CH₂), 7.11 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 9.78 (bs, 1H, NH), 11.53 (bs, 1H, NH).

Beispiel 60

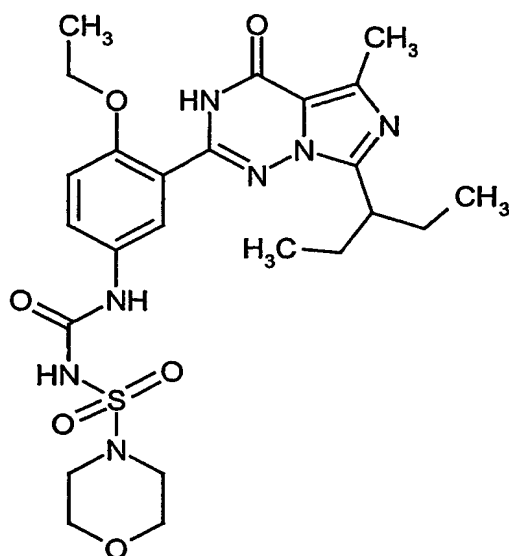


Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 50 mg (0.014 mmol) des Amins Beispiel 42A in 1,2-Dichlorethan wurden langsam 12.3 μ l (0.014 mmol) Chlorsulfonylisocyanat zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur rührte man 1 h nach und fügte

12.3 mg (0.014 mmol) Morpholin und 1 Äquivalent Morpholinomethyl-polystyrol (3.47 mmol/g) zu. Es wurde über Nacht nachgerührt und anschließend über 1g Kieselgel filtriert (Essigester) und das Rohprodukt durch präparative Dünnschichtchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt 2.3 mg (3.0 %) des Sulfonylharnstoffderivates (91 % nach HPLC)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (t, 3H, CH_3), 1.64 - 2.15 (m, 8H), 2.63 (s, 3H, CH_3), 3.51 (t, 4H, CH_2), 3.64 (m, 1H), 3.78 (t, 4H, CH_2), 4.23 (g, 2H, CH_2), 6.38 (bs, 1H, NH), 7.02 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 9.95 (bs, 1H, NH).

Beispiel 61

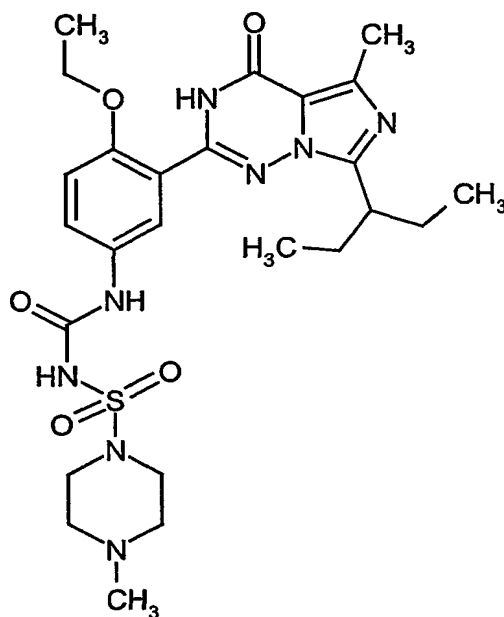


Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus 30 mg (0.08 mmol) des Amins Beispiel 48A in 1,2-Dichlorethan wurden zunächst 7.4 μl (0.08 mmol) Chlorsulfonylisocyanat zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur rührte man 1 h nach und fügte 7.3 mg (0.08 mmol) Morpholin und eine Suspension aus 30 mg Morpholinomethyl-polystyrol (3.47 mmol/g) in 1,2-Dichlorethan zu. Nach 3 h wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Gradient: CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2 : MeOH = 100 \rightarrow 40:1). Man erhielt 4.8 mg (10.9 %) des Sulfonylharnstoffes (91 % nach HPLC).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.75 (t, 6H, CH_3), 1.29 (t, 3H, CH_3), 1.72 (m, 4H, CH_2), 2.53 (s, CH_3 , shoulder o / $\text{D}_6\text{-DMSO}$), 3.12 (m, 1H, CH), 3.42 (bt, 4H, CH_2), 3.59 (bt, 4H, CH_2), 4.06 (g, 2H, CH_2), 7.07 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.55 (bs, 1H, NH), 11.45 (bs, 1H, NH).

5

Beispiel 62

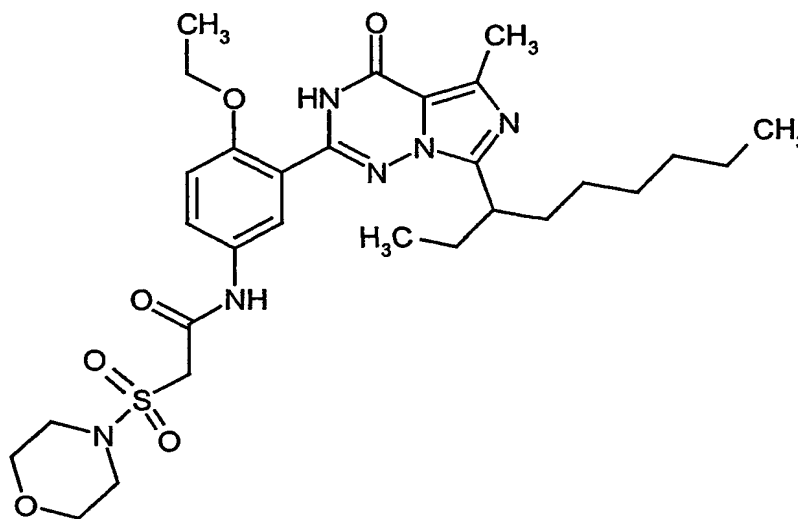


10 Analog Beispiel 61 wurden 30 mg (0.08 mmol) des Amins Beispiel 48A zu 9.5 mg (20.1 %) des Sulfonylharnstoffes (86 % nach HPLC) umgesetzt.

MS (ESI): m/z (%) = 561 [$\text{M} + \text{H}$] (30)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_3COD): δ = 0.80 (t, 6H, CH_3), 1.42 (t, 3H, CH_3), 1.83 (m, 4H, CH_2 , CH), 2.34 (s, 3H CH_3), 2.52 (t, 4H, CH_2), 2.54 (s, 3H, CH_3), 3.57 (t, 4H, CH_2), 4.17 (g, 2H, CH_2), 7.09 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H).

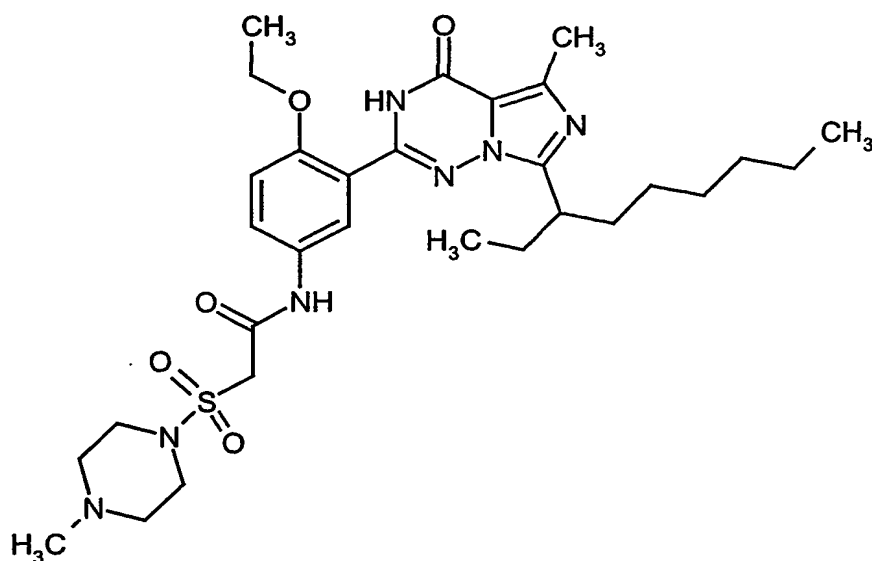
15

Beispiel 63

5 Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung aus 3.2 mg (0.02 mmol) Chlorsulfonylisocyanat in 1 ml Ether wurde eine zweite Lösung von 15 mg (0.04 mmol) des Amins Beispiel 50A in 1 ml Dioxan langsam zugetropft. Es entstand eine Suspension die kurzzeitig auf 0°C erwärmt wurde, dann für 1 h bei -78°C nachrührte, um bei 0°C, 12.6 mg (0.14 mmol) Morpholin zuzugeben. Man versetzte nach 2 h mit 2 ml 1 M H₂SO₄ und filtrierte über 3 g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂). Das eingeeengte Rohprodukt
10 reinigte man durch präparative Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) und erhielt 6.6 mg (30.2 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 603 [M + H] (100)

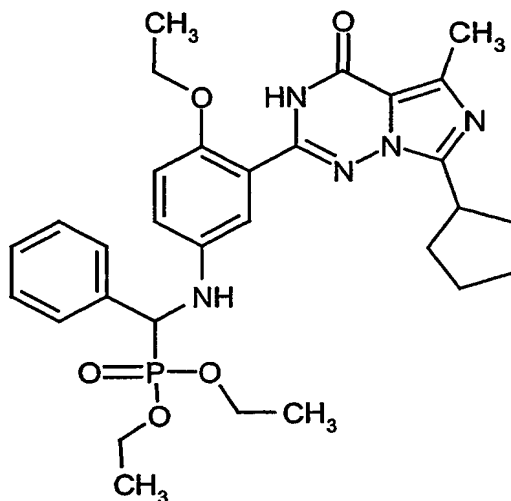
¹H-NMR (300 MHz, D₃COD): δ = 0.86 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.24 (m, 8H, 4 x CH₂), 1.47 (t, 3H, CH₃), 1.71 - 2.02 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.63 (s, 3H, CH₃), 3.63 - 3.85 (m,
15 7H, 3 x CH₂, CH), 4.23 (g, 2H, CH₂O), 7.18 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H).

Beispiel 64

Analog Beispiel 63 wurden 14.9 mg (0.04 mmol) des Amins Beispiel 50A mit
3.2 mg (0.02 mmol) Chlorsulfonylisocyanat und 14.5 mg (0.14 mmol) N-Methyl-
5 piperazin umgesetzt. Nach präoperativer Dünnschichtchromatographie erhielt man
2.4 mg (10.8 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 616 [M + H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.83 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.09 - 1.34 (m, 11H, 4 x
 CH_2 , CH_3), 1.85 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.49 (bt, 4H, 2 x CH_2), 2.65 (s,
10 3H, CH_3), 3.40 (bt, 4H, 2 x CH_2), 4.01 (s, 2H, CH_2), 4.26 (g, 2H, CH_2), 7.05 (d, 1H),
7.83 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.29 (bs, 1H).

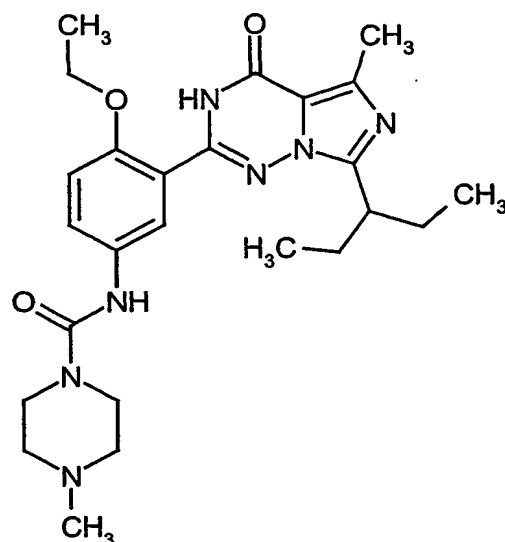
Beispiel 65

Eine Lösung aus 50 mg (0.14 mmol) des Amins Beispiel 42A, 18.0 mg (0.17 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd und 23.5 mg (0.17 mmol) Phosphorigsäurediethylester wurde 20 h auf 80°C erhitzt. Man entfernte die flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum und reinigte den Rückstand chromatographisch (Gradient: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1). Die beiden produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie nachgereinigt (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). Man erhielt 20.1 mg (24.5 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 580 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃), 1.22 (m, 9H, 3 x CH₂), 1.55 - 2.05 (m, 8H, 4 x CH₂), 3.65 - 4.15 (m, 7H, 3 x CH₂, CH), 5.02 (dd, 1H, CHN), 6.32 (dd, 1H, NH), 6.90 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 11.32 (bs, 1H, NH).

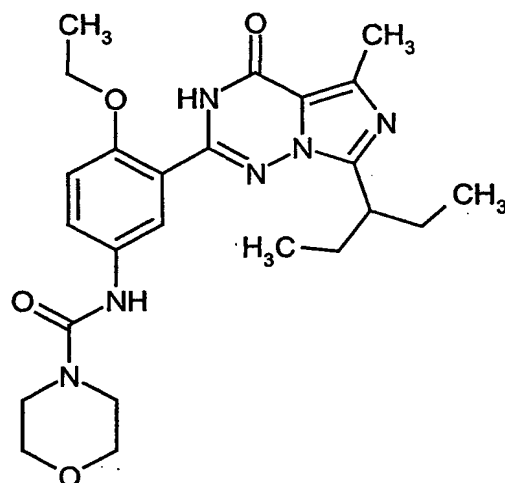
15

Beispiel 66

Zu einer Lösung aus 80 mg (0.23 mmol) des Amins Beispiel 48A in 1,4-Dioxan wurden 19 μ l (0.16 mmol) Diphosgen zugetropft und 20 h nachgerührt. Nach dem Einengen im Vakuum wurde der Rückstand zweimal in Benzol aufgenommen und nochmals eingeengt. 30 mg (0.07 mmol) des erhaltenen Carbamoylchlorids wurden als Rohprodukt in 1 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, mit 8.6 mg (0.09 mmol) N-Methylpiperazin versetzt und 20 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dem Quenchen mit 0.5 ml H₂O und der Filtration über Extrelut / Kieselgel (CH₂Cl₂ : MeOH = 95:5), erhielt man 30 mg (87 %) des Harnstoffderivates (90 % nach HPLC).

MS (DCI, NH₃): m/z (%) 482 [M + H] (10)

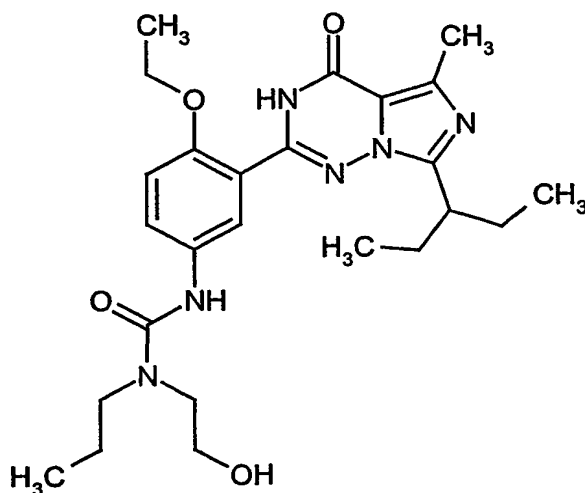
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.75 (t, 6H, CH₃), 1.28 (t, 3H, CH₃), 1.72 (m, 4H, CH₂), 2.22 (bt, 4H, CH₂), 3.12 (m, 1H, CH), 3.43 (bt, 4H, CH₂), 3.91 (s, 3H, CH₃), 4.05 (g, 2H, CH₂), 7.05 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 8.53 (bs, 1H, NH), 11.48 (bs, 1H, NH)

Beispiel 67

Analog Beispiel 66 wurden 30 mg (0.08 mmol) des Carbamoylchlorids mit 7.51
(0.09 mmol) Morpholin umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde mit 0.5 ml 2 N HCl ver-
5 setzt und über 500 mg Extrelut und 500 mg SiO₂ filtriert (CH₂Cl₂). Man erhielt
26.2 mg (77.9 %) des Harnstoffes (95.2 % nach HPLC).

MS (DCI, NH₃): m/z (%) 469 [M + H] (10 %); 382 [M - 87] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.75 (t, 6H, CH₃), 1.28 (t, 3H, CH₃), 1.72 (m,
4H, CH₂), 3.10 (m, 1H, CH), 3.42 (t, 4H, CH₂), 3.59 (t, 4H, CH₂), 4.06 (g, 2H, CH₂),
10 7.05 (d, 1H) 7.58 (m, 2H), 8.57 (bs, 1H, NH), 11.49 (bs, 1H, NH)

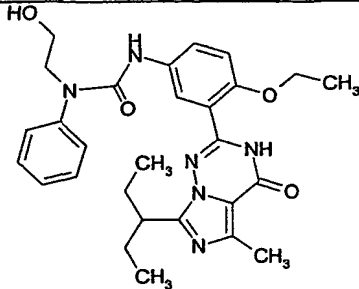
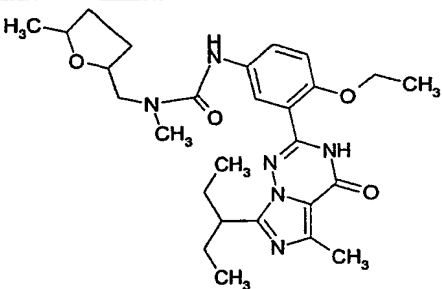
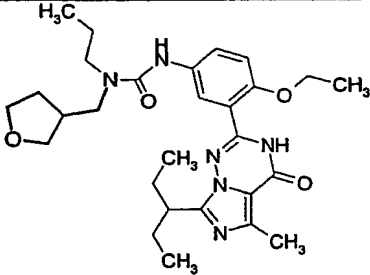
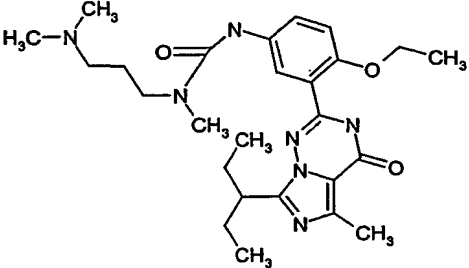
Beispiel 68

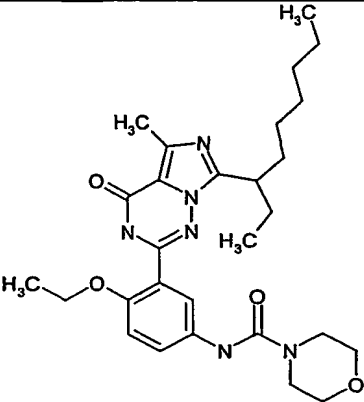
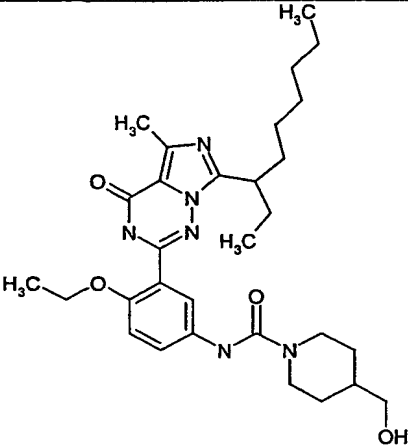
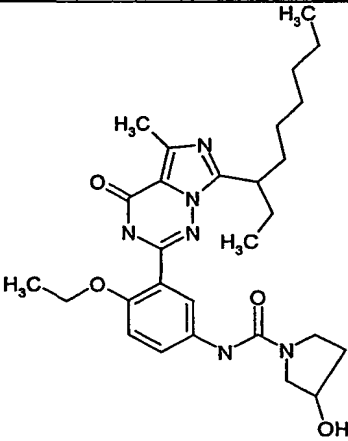
Analog Beispiel 66 wurden 30 mg (0.08 mmol) des Carbamoylchlorids zu 33 mg (95%) des Harnstoffes (87% nach HPLC) umgesetzt.

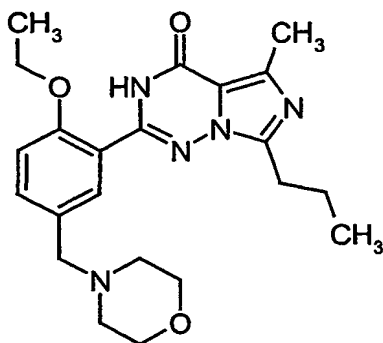
MS (DCI, NH₃): m/z (%) 485 [M + H] (10); 382 [M - 87] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.74 (t, 6H, CH₃), 0.83 (t, 3H, CH₃), 1.28 (t, 3H, CH₃), 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.72 (m, 4H, CH₂), 3.05 - 3.61 (m, 6H, CH₂), 4.07 (g, 2H, CH₂), 7.07 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 8.42 (bs, 1H, NH), 11.49 (bs, 1H, NH).

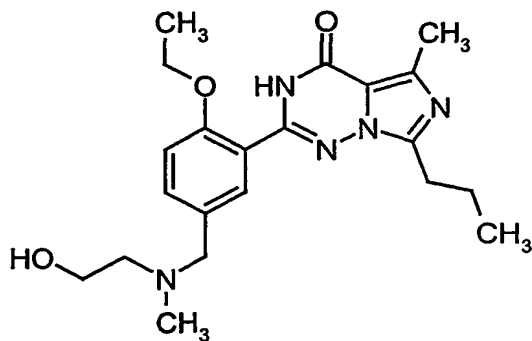
Die Verbindungen der folgenden Tabelle 1 wurden parallelsynthetisch analog Beispiel 66 aus dem Amin Beispiel 48A, Diphosgen und dem entsprechenden Amin hergestellt. Neutrale Endprodukte wurden mit 0,5 ml 1 molarer Schwefelsäurelösung, basische Endprodukte mit 0,5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ge-
quench.

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
69		518,621	80	519
70		510,642	87	511
71		524,669	76	525
72		497,646	69	498

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
73		524,669	82	525
74		552,723	82	553
75		524,669	72	525

Beispiel 76

- 5 Eine Lösung aus 300 mg (0,83 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51 A und 217 mg (2,5 mmol) Morpholin in 10 ml 1,2-Dichlorethan wurde 15 h auf 80°C erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt. Das eingeeengte Rohprodukt verrührte man mit Ether und filtrierte erneut ein Gemisch aus Produkt und Edukt, welches man chromatographisch reinigte (Gradient CH_2Cl_2 / MeOH = 50:1 -> 20:1).
- 10 Man erhielt 163 mg (47,8%) des gewünschten Produkts.
 MS (ESI): m/z = 412 $[\text{M}+\text{H}]$ (100)
 ^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H, CH_3); 1,57 (t, 3H, CH_3); 1,89 (m, 2H, CH_2); 2,48 (bt, 4H, 2 x CH_2); 2,65 (s, 3H, CH_3); 3,02 (t, 2H, CH_2); 3,52 (s, 2H, CH_2); 3,72 (t, 4H, 2 x CH_2); 4,25 (g, 2H, CH_2); 7,02 (d, 1H); 7,49 (dd, 1H); 8,08 (d, 1H);
- 15 9,90 (bs, 1H, NH).

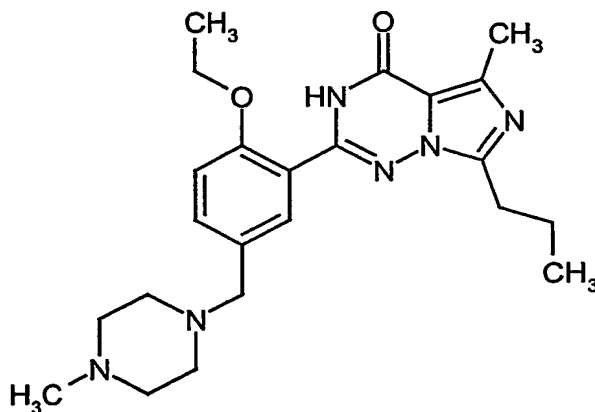
Beispiel 77

Eine Lösung aus 300 mg (0,8 mmol) de Chlormethylverbindung Beispiel 51A und 222 mg (2,5 mmol) N-Ethyl-2-aminoethanol in 10 ml 1,2-Dichlormethan wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und nach Filtration im Vakuum eingengt. Nach chromatographischer Reinigung (Gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 10:1$) erhielt man 190 mg (55%) des Produktes leicht verunreinigt und 68 mg (20%) saubereres Produkt.

MS (ESI): $m/z = 414$ $[\text{M}+\text{H}]$ (100)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,05$ (t, 3H, CH_3); 1,09 (t, 3H, CH_3), 1,57 (t, 3H, CH_3); 1,88 (m, 2H, CH_2); 2,63 (m, 4H, 2 x CH_2); 2,65 (s, 3H, CH_3); 3,01 (t, 2H, CH_2); 3,59 (t, 2H, CH_2); 3,65 (s, 2H, CH_2); 4,25 (m, 2H, CH_2); 7,02 (d, 1H); 7,43 (dd, 1H); 8,08 (d, 1H); 9,95 (bs, 1H, NH).

Beispiel 78

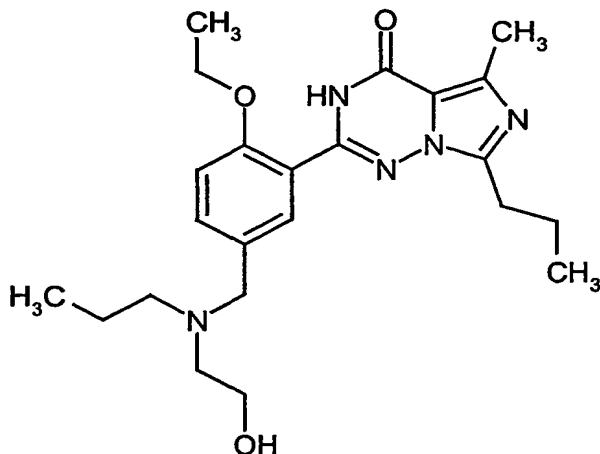


Zu einer Lösung aus 20 mg (0.06 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51A in 0.5 ml 1,2-Dichlorethan wurden 6.7 mg (0.07 mmol) N-Methylpiperazin und 8.4 mg (0.08 mmol) Et_3N zugegeben und 15 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wurde mit 0.5 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung versetzt und über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO_2 filtriert (Eluent: Essigester). Nach dem Einengen erfolgte eine dünnschichtchromatographische Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 10:1$). Man erhielt 7.7 mg (32.7 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 425 $[\text{M} + \text{H}]$ (50)

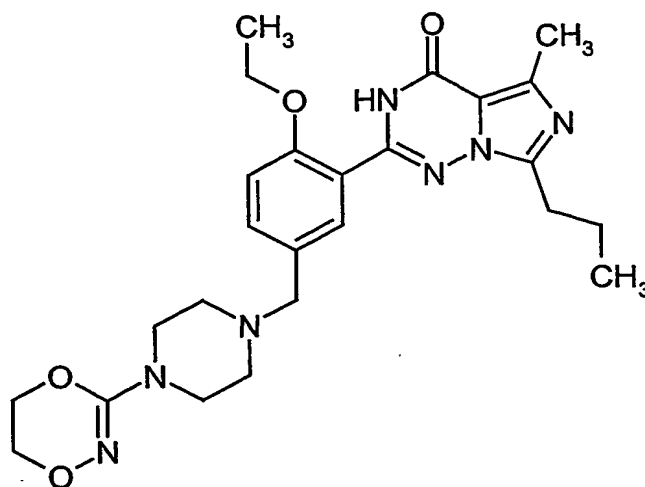
¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ = 1.02 (t, 3H, CH₃), 1.45 (t, 3H, CH₃), 1.84 (m, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.43 - 2.65 (m, 8H, 4 x CH₂), 2.58 (s, 3H, CH₃), 2.97 (t, 2H, CH₂), 3.56 (s, 2H, CH₂), 4.20 (g, 2H, CH₂), 7.16 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H).

5 **Beispiel 79**



Analog Beispiel 78 wurden 20 mg (0.06 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51A mit 6.9 mg (0.07 mmol) N-Propyl-2-aminoethanol und 8.4 mg (0.08 mmol) Et₃N umgesetzt. Präparative Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1) lieferte 3.6 mg (15.2 %) des gewünschten Produktes.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ = 0.89 (t, 3H, CH₃), 0.99 (t, 3H, CH₃), 1.44 (t, 3H, CH₃), 1.55 (m, 2H, CH₂), 1.82 (g, 2H, CH₂), 2.48 (t, 2H, CH₂), 2.58 (s, 3H, CH₃), 2.64 (t, 2H, CH₂), 2.96 (t, 2H, CH₂), 3.62 (t, 2H, CH₂), 3.67 (s, 2H, CH₂), 4.18 (g, 2H, CH₂), 4.60 (bs, 1H, OH), 7.12 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H).

Beispiel 80

Analog Beispiel 76 wurden 300 mg (0.83 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51A mit 424 mg (2.5 mmol) 4-(1-Dioxazinyl)-piperidin bei 80°C umgesetzt.

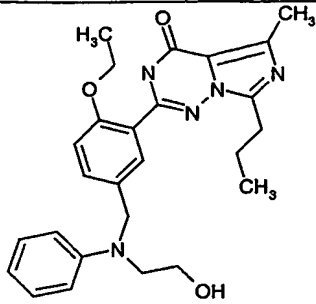
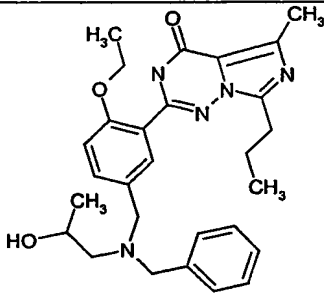
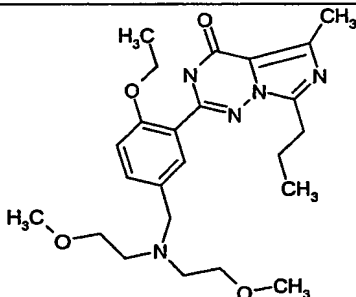
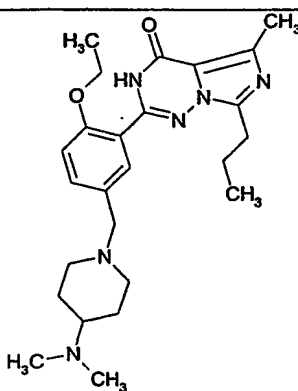
- 5 Nach 15 h wurde mit H₂O versetzt. Wiederholte chromatographische Aufarbeitung lieferte 14.5 mg (3.5 %) des gewünschten Produktes.

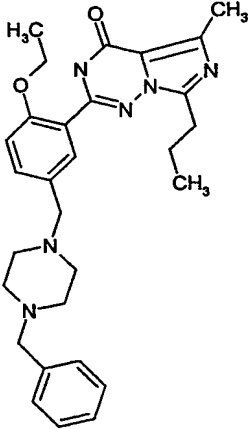
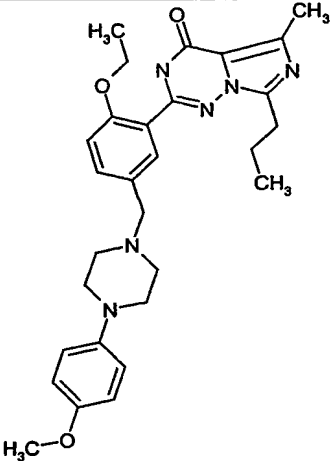
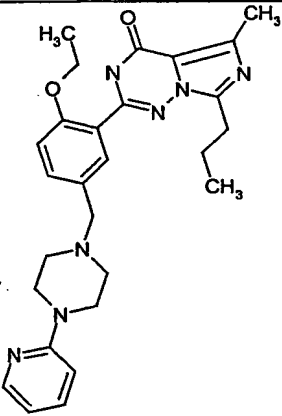
MS (ESI): m/z (%) = 495 [M + H] (100)

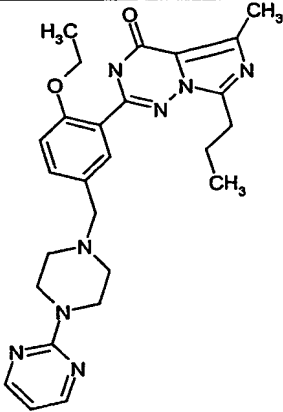
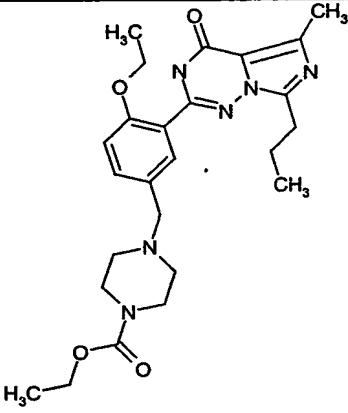
- ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃), 1.56 (t, 3H, CH₃), 1.70 - 2.10 (m, 8H, 4 x CH₂), 1.90 (m, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 3.02 (t, 2H, CH₂), 3.51 (s, 2H, CH₂), 4.03 (t, 2H, CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂), 4.30 (m, 2H, CH₂), 7.01 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 10.91 (bs, 1H, NH).
- 10

Die Verbindungen der folgenden Tabelle wurden parallelsynthetisch analog Beispiel 78 aus der Chlormethylverbindung Beispiel 51 A und dem entsprechenden Amin hergestellt. Wenn nach 24 h bei RT noch Ausgangsmaterial im DC-

15 detektierbar war, wurde weitere 24 h bei 60 °C gerührt.

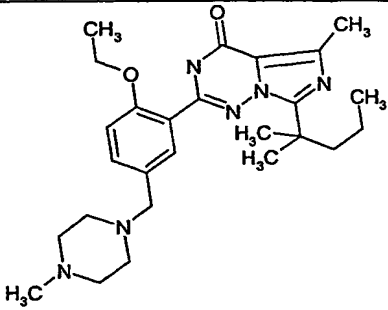
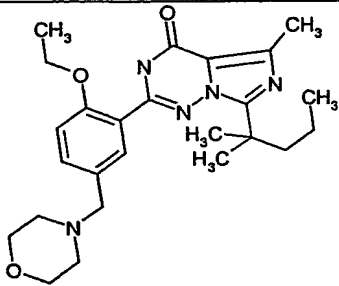
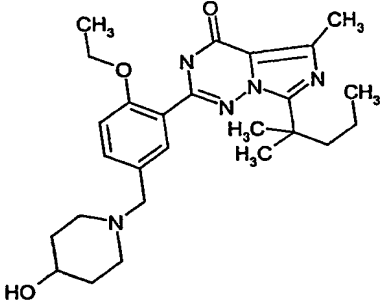
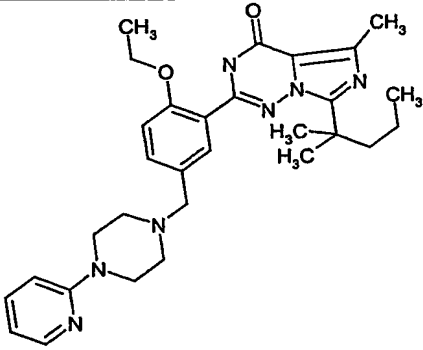
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
81		461,569	51	462
82		489,623	62	490
83		457,578	45	458
84		453,613	66	454

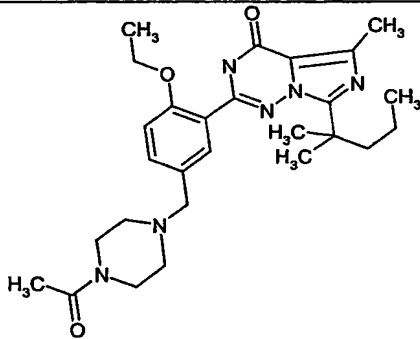
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
85		500,649	56	501
86		516,649	53	517
87		487,61	64	488

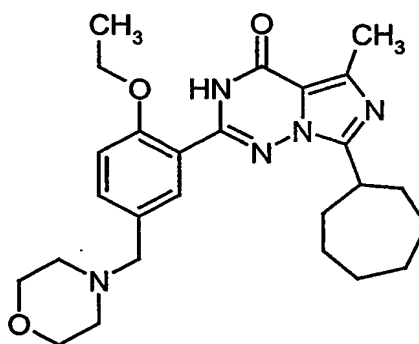
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
88		488,597	71	489
89		482,588	72	483

Die Verbindungen der folgenden Tabelle wurden parallelsynthetisch analog Beispiel 78 aus der Chlormethylverbindung Beispiel 53 A und dem entsprechenden Amin hergestellt. Wenn nach 24 h bei RT im DC noch Ausgangsmaterial detektierbar war, wurde weitere 24 h bei 60 °C gerührt.

5

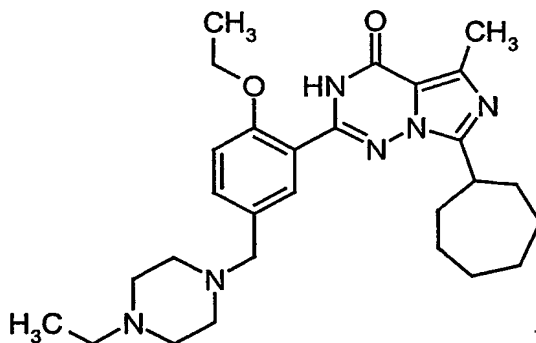
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC— Area % bei 210 nm	Mz + H
90		466,63176	100	467,3
91		453,5894	92,65	454,3
92		467,61649	86,42	468,3
93		529,69103	100	530,3

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC— Area % bei 210 nm	Mz + H
94		494,64231	73,53	495,3

Beispiel 95

- 5 Analog Beispiel 76 wurden 50 mg (0,12 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 55A mit 31,5 mg (0,36 mmol) Morpholin 15 h bei 80°C umgesetzt. Dünnschichtchromato-graphische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) lieferte 25,5 mg (46%) des gewünschten Produktes.
- MS (ESI): m/z (%) = 466 [M+H] (100)
- 10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,56 (t, 3H, CH₃); 1,57 - 2,12 (m, 12H, 6 x CH₂); 2,48 (bt, 4H, 2 x CH₂); 2,62 (s, 3H, CH₃); 3,43 (m, 1H, CH); 3,52 (s, 2H, CH₂); 3,72 (bt, 4H, 2 x CH₂); 4,25 (g, 2H, CH₂); 7,01 (d, 1H); 7,47 (dd, 1H); 8,11 (d, 1H); 9,89 (bs, 1H, NH).

15 **Beispiel 96**



Analog Beispiel 76 wurden 50 mg (0,12 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 55A mit 41,3 mg (0,36 mmol) N-Ethylpiperazin 15 h bei 80°C umgesetzt. Dünnschichtchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂ : MeOH = 5:1) lieferte 18,9 mg

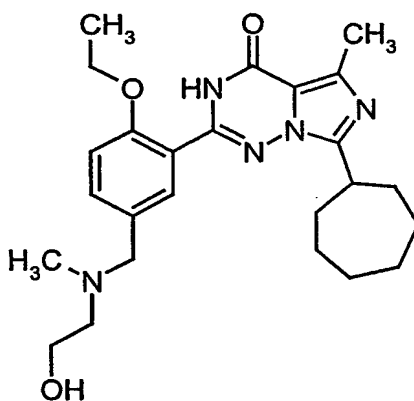
5

(32%) des gewünschten Produktes (92%ig nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 493 [M+H] (56)
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,09 (t, 3H, CH₃); 1,56 (t, 3H, CH₃); 1,57 - 2,12 (m, 12H, 6 x CH₂); 2,44 (g, 2H, CH₂); 2,52 (bm, 8H, 4 x CH₂); 2,66 (s, 3H, CH₃); 3,42 (m, 1H, CH); 3,54 (s, 2H, CH₂); 4,25 (g, 2H, CH₂); 6,99 (d, 1H); 7,43 (dd, 1H); 8,10 (d, 1H); 9,89 (bs, 1H, NH).

10

Beispiel 97



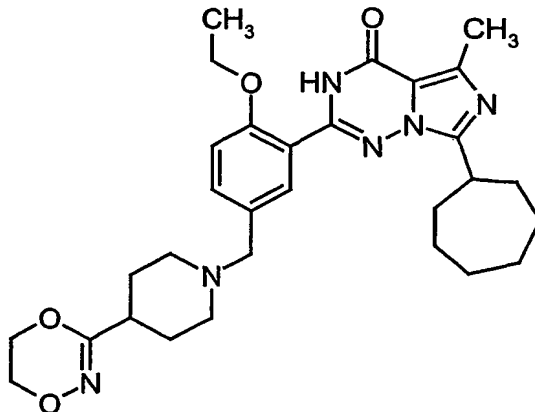
Analog Beispiel 76 wurden 50 mg (0,12mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 55A mit 32 mg (0,36 mmol) N-Ethyl-2-aminoethanol 15 h bei 80°C umgesetzt. Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) lieferte 17,3 mg (31%) des gewünschten Produktes (87%ig nach HPLC).

15

MS (ESI): m/z (%) = 468 [M+H] (80)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0,99 (t, 3H, CH_3); 1,28 (t, 3H, CH_3); 1,42 - 2,05 (m, 12H); 3,46 (g, 2H, CH_2); 3,55 (s, 2H, CH_2); 4,07 (g, 2H, CH_2); 4,35 (m, 1H, CH); 7,09 (d, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H).

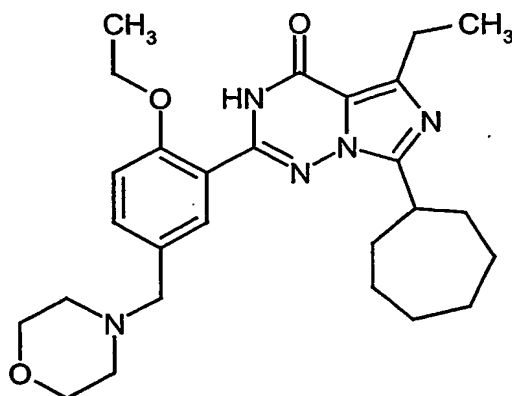
5 **Beispiel 98**



Analog Beispiel 76 wurden 50 mg (0,12 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 55A mit 61 mg (0,36 mmol) 4-(1-Dioxazinyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt 17 mg (26%) des gewünschten Produktes.

10 MS (ESI): m/z (%) = 549 $[\text{M}+\text{H}]$ (50)

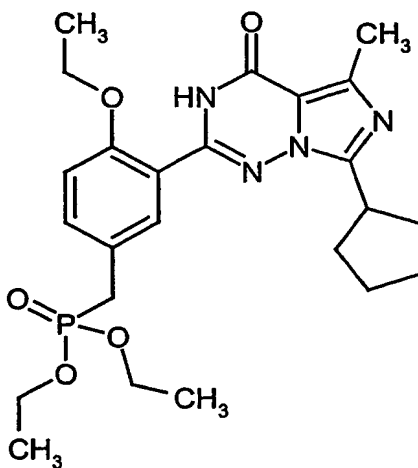
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,5 - 2,1 (m, 25H); 2,63 (s, 3H, CH_3); 2,93 (bd, 1H); 3,45 (m, 1H, CH); 3,52 (s, 2H, CH_2); 4,02 (m, 2H, CH_2); 4,2 - 4,4 (m, 4H, 2 x CH_2); 6,95 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 8,08 (d, 1H); 9,85 (bs, 1H, NH).

Beispiel 99

Analog Beispiel 76 wurden 60 mg (0.14 mmol) der Chlormethylverbindung
Beispiel 56A mit 36.6 mg (0.42 mmol) Morpholin 15 h auf 80°C erhitzt. Präparative
5 Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1) lieferte 38.7 mg (57.7 %) des
gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 480 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.60 - 2.10
(m, 12H, 6 x CH₂), 2.49 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.45 (m, 1H, CH), 3.54
10 (s, 2H, CH₂), 3.73 (bt, 4H, 2 x CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂), 7.02 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H),
8.11 (d, 1H), 9.90 (bs, 1H, NH).

Beispiel 100

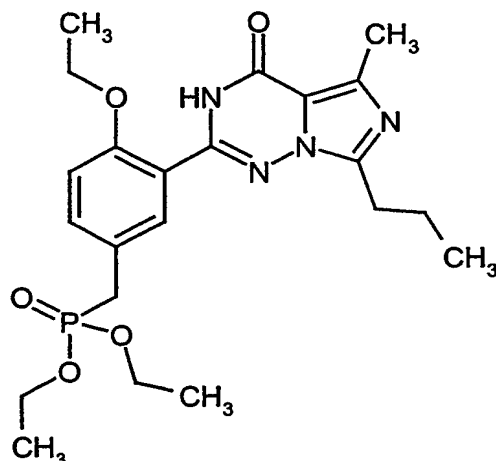
15 Zu einer Suspension aus 50 mg (0.13 mmol) der Chlormethylverbindung Bei-
spiel 54A in 1 ml Triethylphosphit wurden 20.8 µl (0.15 mmol) Et₃N gegeben und

zunächst 30 Min. auf 100°C erhitzt, dann 48 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Man versetzte mit 0.5 ml gesätt. NaHCO₃- Lösung und filtrierte über eine zweiphasige Kartusche (500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂, Eluent: Essigester). Nach dem Einengen im Vakuum wurde dünnschichtchromatographisch (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt 14.4 mg (23 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 503 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, 6H, 2 x CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.61 - 2.17 (m, 8H, 4 x CH₂), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.19 (d, 2H, CH₂P), 3.62 (m, 1H, CH), 4.07 (g, 4H, 2 x CH₂), 4.24 (g, 2H, CH₂), 7.02 (g, 1H), 7.45 (dt, 1H), 8.02 (t, 1H), 9.89 (bs, 1H, NH).

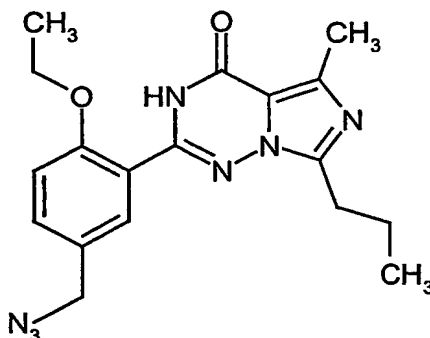
Beispiel 101



Analog Beispiel 100 wurden 50 mg (0.14 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51A mit 1 ml Triethylphosphit und 23.1 µl (0.17 mmol) Et₃N umgesetzt. Nach präparativer Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) erhielt man 20 mg des gewünschten Produktes, welches mit dem unsubstituierten Triazinon NUN 4792 verunreinigt war (2:1 nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 463 [M + H] (100)

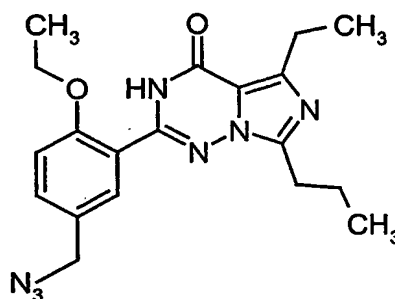
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.29 (t, 6H, 2 x CH₂), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.02 (g, 2H, CH₂), 3.19 (d, 2H, CH₂P), 4.08 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂), 7.03 (d, 1H), 7.48 (dt, 1H), 8.05 (t, 1H), 9.95 (bs, 1H, NH).

Beispiel 102

Zu einer Suspension aus 1 g (2.7 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 51A in
 5 30 ml DMF wurden 0.2 g (3.0 mmol) NaN₃ gegeben und 17 h nachgerührt. Es wurde
 mit 1 M NaOH versetzt und zweimal mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen
 über MgSO₄, dem Einengen im Hochvakuum (Probe nur im handwarmen Wasserbad
 erwärmt) erhielt man 0.82 g (80.5 %) des gewünschten Produktes.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 368 [M + H] (100)

10 ¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃), 1.32 (t, 3H, CH₃), 1.73 (m,
 2H, CH₂), 2.83 (t, 2H, CH₂), 4.12 (g, 2H, CH₂), 4.45 (s, 2H, CH₂), 7.20 (d, 1H), 7.54
 (m, 1H), 11.57 (bs, 1H, NH).

Beispiel 103

15

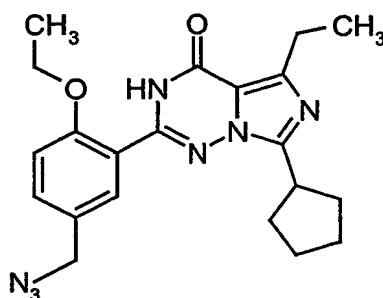
Zu einer Suspension aus 250 mg (0,66mmol) der Chlormethylverbindung Bei-
 spiel 52A in 6 ml DMF wurden 48 mg (0,73 mmol) NaN₃ gegeben und 17 h bei
 Raumtemperatur nachgerührt. Nach der Zugabe von 1 N NaOH extrahierte man
 zweimal mit Essigester, engte im Vakuum ein und reinigte chromatographisch

(Gradient: Cyclohexan : Essigester = 5:1 → 1:2). Man erhielt 68 mg (28%) des Azids (88% nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 382 [M+H] (100)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,03 (t, 3H, CH₃); 1,33 (t, 3H, CH₃); 1,58 (t, 3H, CH₃); 1,89 (m, 2H, CH₂); 3,01 - 3,07 (m, 4H, 2 x CH₂); 4,26 (g, 2H, CH₂); 4,49 (s, 2H, CH₂); 7,07 (d, 1H); 7,46 (dd, 1H); 8,09 (d, 1H); 9,86 (bs, 1H, NH).

Beispiel 104



10

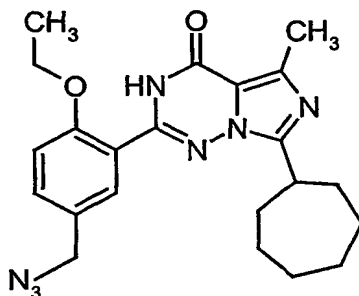
Zu einer Suspension aus 200 mg (0,5 mmol) der Chlormethylverbindung Beispiel 54A in 6 ml DMF wurden 36 mg (0,55 mmol) NaN₃ zugefügt und nach 17 h bei Raumtemperatur mit 1 M NaOH versetzt. Die wässrige Phase extrahierte man zweimal mit Essigester, trocknete die organische Phase über MgSO₄ und engte im Vakuum ein. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan : Essigester = 1:1) lieferte 105 mg (52%) des Azids (75% nach HPLC).

15

MS (ESI): m/z (%) = 408 [M+H] (100)

20

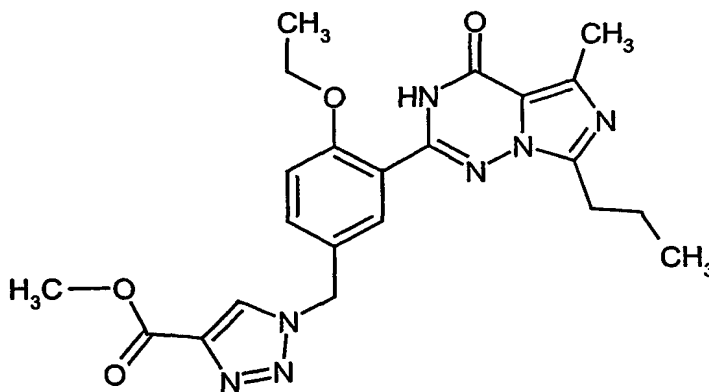
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,32 (t, 3H, CH₃); 1,57 (t, 3H, CH₃); 1,68 - 2,25 (m, 8H, CH₂); 3,02 (g, 2H, CH₂); 3,63 (m, 1H, CH); 4,27 (g, 2H, CH₂); 4,39 (s, 2H, CH₂); 7,06 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 8,11 (d, 1H); 9,84 (bs, 1H, NH).

Beispiel 105

- 5 Analog Beispiel 102 wurden 150 mg der Chlormethylverbindung Beispiel 55a umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 1 \rightarrow 10:1$) erhielt man 35,4 mg (23%) Azid (67% nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 422 $[\text{M}+\text{H}]$ (100)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,56 (t, 3H, CH_3); 1,59 - 2,09 (m, 12H, 6 x CH_2); 2,64 (s, 3H, CH_3); 3,45 (m, 1H, CH); 4,24 (g, 2H, CH_2); 4,38 (s, 2H, CH_2); 7,08 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 8,09 (d, 1H); 9,82 (bs, 1H, NH).

Beispiel 106

- 15 Zu einer Suspension aus 40 mg (0.11 mmol) des Azids Beispiel 102 in 1 ml DME wurde soviel DMF zugetropft, bis eine homogene Lösung entstand und anschließend 13.3 mg (0.16 mmol) Propiolsäuremethylester zugetropft. Man erhitze 20 h unter Rückfluss, kondensierte das Lösungsmittel im Hochvakuum ab und versetzte den Rückstand mit 1 ml H_2O . Nach der Filtration über 1 g Extrelut (Eluent: Essigester)

wurde das eingeeengte Rohprodukt durch präparative Dünnschichtchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt 24.3 mg (49.4 %) des gewünschten Produktes als Regioisomerengemisch (12,5 : 1 nach NMR)

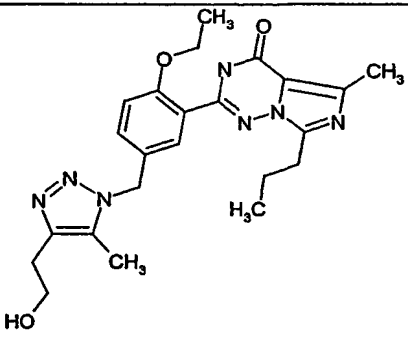
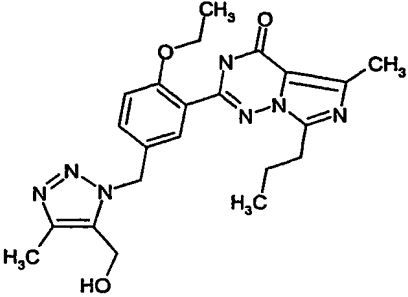
MS (ESI): m/z (%) = 452 [M + H] (100)

5 Hauptregioisomer:

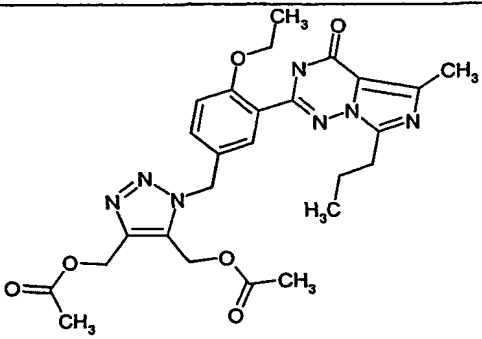
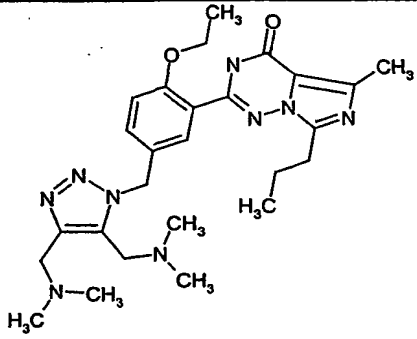
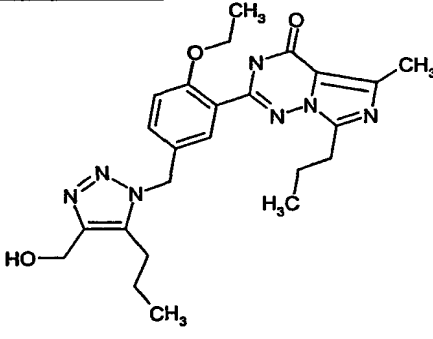
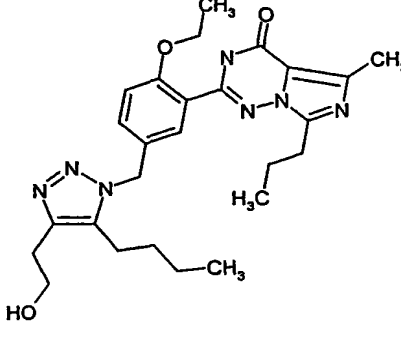
^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (t, 3H, CH_3), 1.57 (t, 3H, CH_3), 1.98 (m, 2H, CH_2), 2.64 (s, 3H, CH_3), 2.99 (t, 2H, CH_2), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (g, 2H, CH_2), 5.62 (s, 2H, CH_2), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 9.79 (bs, 1H, NH).

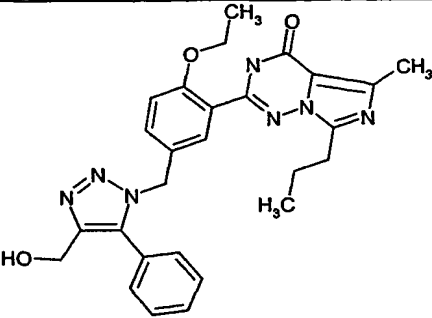
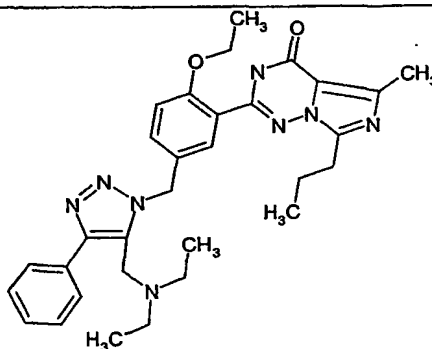
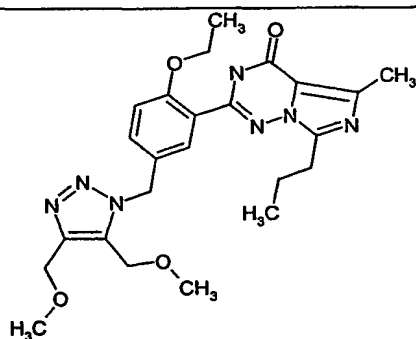
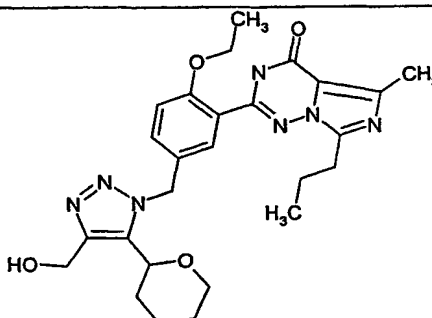
10

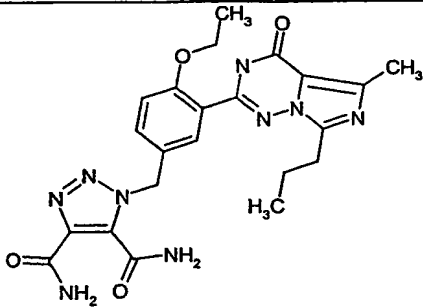
Die Verbindungen der folgenden Tabelle wurden parallelsynthetisch analog Beispiel 106 aus dem Azid Beispiel 102 hergestellt. Das Alkin wurde jeweils in 3-fachem Überschuss eingesetzt.

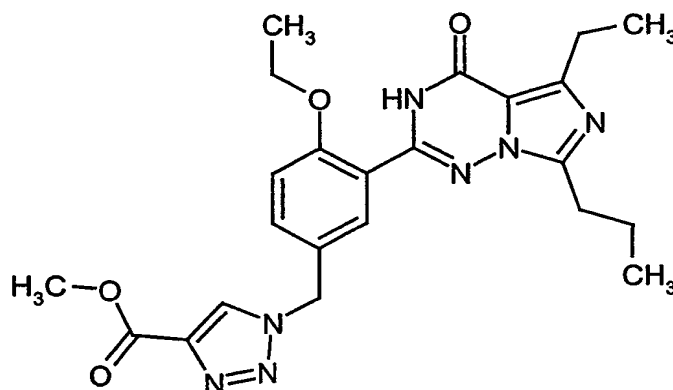
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
107		451,53	88,4	452,5327
108		437,51	100	438,5056

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
109		465,52	100	466,5161
110		507,64	82,7	508,641
111		481,56	100	482,5592
112		451,53	100	452,5327

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
113		537,58	100	538,5803
114		507,64	93,5	508,6439
115		465,56	100	466,5598
116		493,61	96,5	494,614

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
117		499,58	100	500,5773
118		554,70	97,4	555,7009
119		481,56	100	482,5592
120		507,60	100	508,5974

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
121		479,50	96,9	480,5025

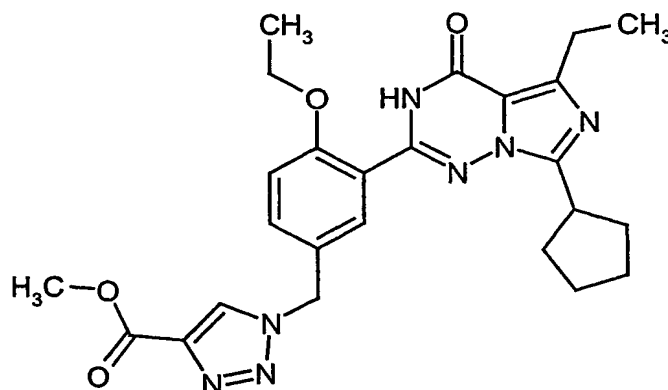
Beispiel 122

Analog Beispiel 106 wurden 67 mg (0.18 mmol) des Azids Beispiel 103 mit 21.4 mg (0.25 mmol) Propiolsäuremethylester 20 h unter Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde mit Ether verrührt. Man erhielt 29.6 mg (36.2 %) des mit dem Hauptregioisomeren angereicherte Produkt (9,3 : 1 nach NMR). Die Mutterlauge enthielt laut LC-MS unter anderem noch vom regioisomeren Produktgemisch (1 : 1,82).

MS (ESI): m/z (%) = 466 [M + H] (100)

10 Hauptregioisomer:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, 3H, CH₃), 1.35 (t, 3H, CH₃), 1.59 (t, 3H, CH₃), 1.88 (m, 2H, CH₂), 3.03 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 4.27 (g, 2H, CH₂), 5.62 (s, 2H, CH₂), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 9.82 (bs, 1H, NH).

Beispiel 123

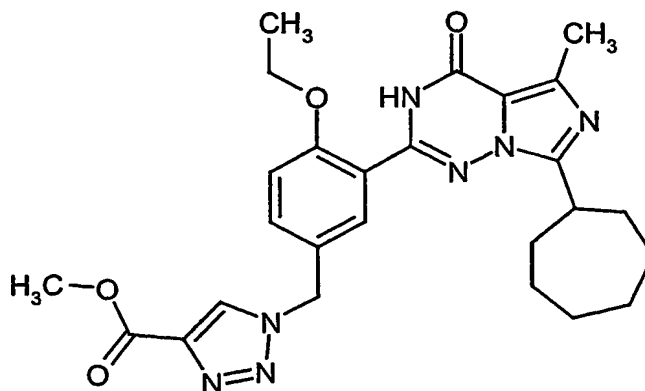
Analog Beispiel 106 wurden 100 mg (0.25 mmol) des Azids Beispiel 104 mit 29.9 mg (0.36 mmol) Propiolsäuremethylester 20 h unter Rückfluss erhitzt. Man
 5 filtrierte den ausgefallenen Feststoff ab, wusch mit Ether nach und erhielt 47.8 mg (39.6 %) des Produktes in Form des Hauptregioisomeren. Die Mutterlauge enthielt laut LC-MS unter anderem noch regioisomeres Produktgemisch (1 : 2,3).

MS (ESI): m/z (%) = 492 [M + H] (100)

Hauptregioisomer:

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (t, 3H, CH_3), 1.58 (t, 3H, CH_3), 1.66 - 2.18 (m, 8H, 4 x CH_2), 3.03 (g, 2H, CH_2), 3.62 (m, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (g, 2H, CH_2), 5.63 (s, 2H, CH_2), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.88 (bs, 1H, NH).

15 **Beispiel 124**



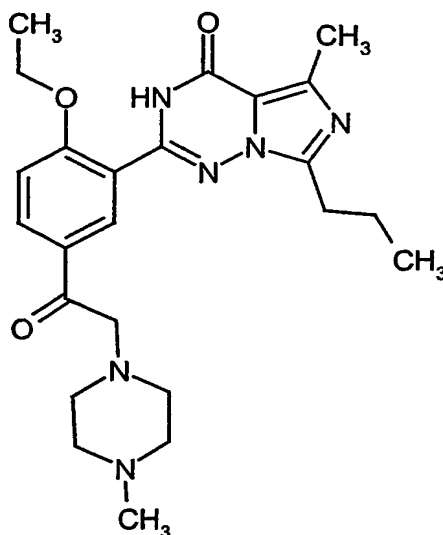
Analog Beispiel 106 wurden 70 mg (0.17 mmol) des Azids Beispiel 106 mit 20.3 mg (0.24 mmol) Propiolsäuremethylester umgesetzt. Das Rohprodukt wurde aus Ether

umkristallisiert. Man erhielt 24.5 mg (29.2 %) des Hauptregioisomeren. Die Mutterlauge enthielt nach LC-MS ein Gemisch beider Regioisomeren (15 : 22).

MS (ESI): m/z (%) = 506 [M + H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, 3H, CH_3), 1.45 - 2.05 (m, 12H, 6 x CH_2),
5 2.65 (s, 3H, CH_3), 3.48 (m, 1H, CH), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (g, 2H, CH_2), 5.63 (s,
2H, CH_2), 7.08 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.87 (bs, 1H, NH).

Beispiel 125

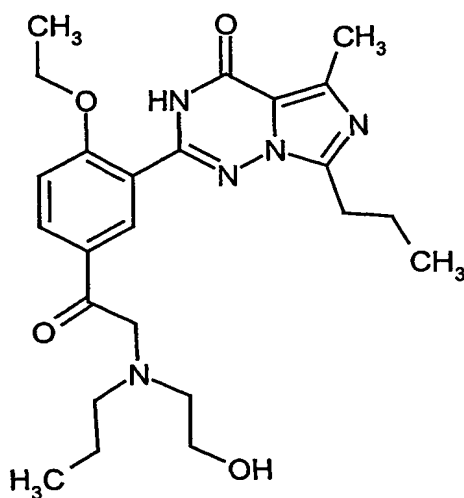


10

Zu einer Suspension aus 20 mg (0.046 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in 0.5 ml 1,2-Dichlorethan wurden 18.5 mg (0.18 mmol) N-Methylpiperazin gegeben und 4 h auf 80°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 0.5 ml gesätt. NaHCO_3 -Lsg. versetzt und durch Filtration über 500 mg Extrelut / 500 mg Kieselgel (Eluent:
15 Essigester) aufgearbeitet. Das eingeeengte Rohprodukt wurde chromatographisch (Gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH}$ 10:1 \rightarrow 5.1) gereinigt. Man erhielt 18.4 mg (88 %) Produkt.

MS (ESI): m/z (%) = 453 [M + H] (60)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (t, 3H, CH_3), 1.58 (t, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H,
20 CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 2.75 (s, 3H, CH_3), 3.17 (g, 2H, CH_2), 3.17 - 3.25 (m, 8H, 4
x CH_2), 3.98 (s, 2H, CH_2), 4.35 (g, 2H, CH_2), 7.13 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.70 (d,
1H), 9.57 (bs, 1H, NH)

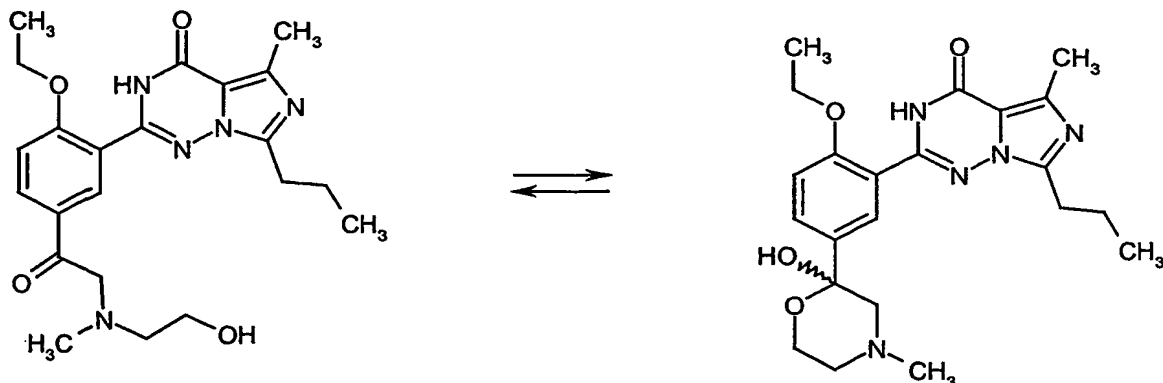
Beispiel 126

- 5 Eine Suspension aus 25 mg (0.057 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A und 23.8 mg (0.23 mmol) N-Propyl-2-aminoethanol in 0,5 ml 1,2-Dichlormethan wurde für 10 h auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0.5 ml gesätt. NaHCO₃-Lsg. versetzt und über eine biphasige Kartusche (obere Phase: 500 mg Extrelut, 500 mg Kieselgel) filtriert (Eluent: Essigester). Nach dem Einengen erhielt man 23.6 mg
- 10 Rohprodukt, welches durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). Man erhielt 9.4 mg (35.8 %) Produkt.

MS (ESI): m/z (%) = 456 (100) [M + H]

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, 3H, CH₃), 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.43 - 1.68 (m, 5H), 1.88 (m, 2H), 2.20 - 2.45 (m, 4H), 2.84 (bd, 2H), 3.02 (t, 2H), 4.25 (g, 2H),

15 7.03 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.82 (bs, 1H, NH).

Beispiel 127

5

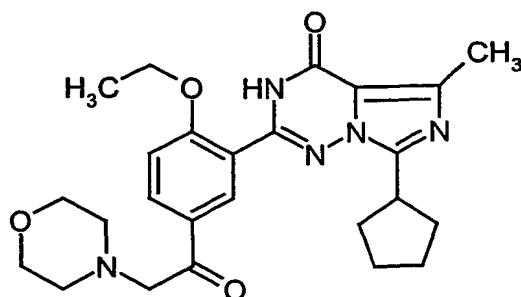
12

Zu einer Suspension aus 40 mg (0.09 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in 0.5 ml 1,2-Dichlorethan wurden 27.7 mg (0.37 mmol) N-Methyl-2-aminoethanol gegeben und 4 h auf 60°C erhitzt. Es wurde mit 1 ml H₂O versetzt und über 1g Extrelut filtriert (Eluent: CH₂Cl₂). Das Rohprodukt wurde zunächst chromatographisch (Gradient: CH₂Cl₂/MeOH 40:1 → 10:1) und die Produktfraktion mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) gereinigt. Man erhielt 9.5 mg (24.1 %) des gewünschten Produktes als Gemisch aus offenkettiger, 1, und cyclisierter Form, 2.

MS (ESI): m/z (%) = 428 [M + H] (100)

15

2: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.53 (t, 3H, CH₃), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.22 (t, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.78 (bt, 2H, CH₂), 3.02 (t, 2H, CH₂), 3.87 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.26 (g, 2H, CH₂), 7.03 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.79 (bs, 1H, NH).

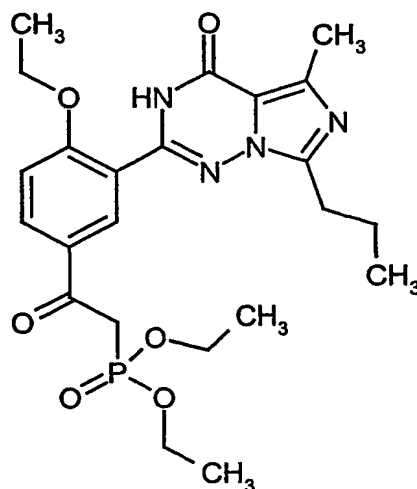
Beispiel 128

Zu einer Lösung von 1,0 g (2,2 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 59A in 10 ml
5 Methylenchlorid werden 0,42 g (4,8 mmol) Morpholin gegeben. Nach Zusatz von
etwas Methanol wird der Ansatz wieder klar. Nach 2 h Rühren bei RT wird mit
Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und ein-
gedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselgel mit Methylen-
chlorid / Methanol 20:1 gereinigt.

10 Ausbeute: 0,56 g (55,3%)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 1.47 (t, 3H), 1.56-2.20 (m, 8H), 2.60 (s, 3H), 2.64 (t, 4H), 3.67 (quin., 1H), 3.74 (t, 4H), 3.90 (s, 2H), 4.30 (quart., 2H), 7.28 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H).

15 **Beispiel 129**



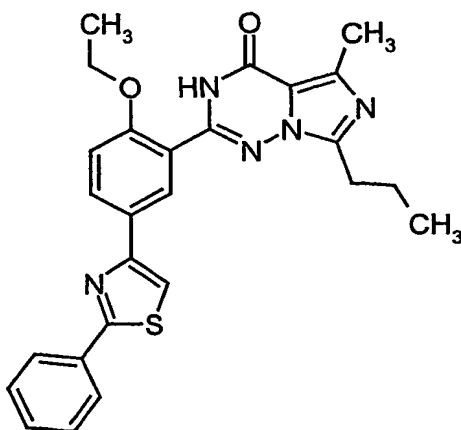
Zu einer Suspension aus 20 mg (0.05 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in
1 ml Triethylphosphit wurden 5.6 mg (0.06 mmol) Et_3N gegeben und 2 h bei Raum-

temperatur nachgerührt. Man versetzte mit 0.5 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung und filtrierte über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO_2 (Eluent: Essigester). Nach dem Einengen reinigte man mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (CH_2Cl_2 : $\text{MeOH} = 20:1$). Man erhielt 7.9 mg (34.9 %) des gewünschten Produktes.

5 MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 491 [$M + H$] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 0.93$ (t, 3H, CH_3), 1.27 (m, 9H, 3 x CH_3), 1.72 (g, 2H, CH_2), 2.82 (t, 2H, CH_2), 4.13 (m, 6H, 3 x CH_2), 5.07 (t, 1H, CH_2P), 5.48 (t, 1H, CH_2P), 7.21 (d, 1H), 7.75 (m, 2H).

10 Beispiel 130



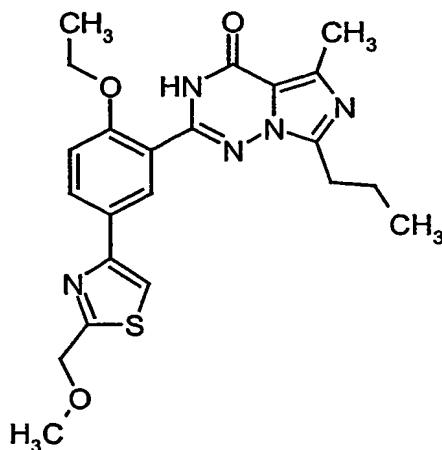
Eine Lösung aus 100 mg (0,23 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A und 31,7 g (0,23 mmol) Thiobenzamid in 3,8 ml EtOH wurde 30 Min. auf 60°C erhitzt. Das Produkt wurde abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen. Nach dem Einengen im Vakuum erhielt man 31,1 mg (28,6%) des gewünschten Produktes.

15

MS (ESI): $m/z = 472$ [$M+H$] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 0,95$ (t, 3H, CH_3); 1,34 (t, 3H, CH_3); 1,77 (m, 2H, CH_2); 2,58 (s, 3H, CH_3); 2,99 (t, 3H, CH_2); 4,20 (g, 2H, CH_2); 7,30 (d, 1H); 7,52 (m, 3H); 8,02 (m, 2H); 8,17 (m, 3H); 12,16 (bs, 1H, NH).

20

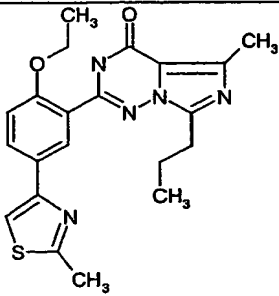
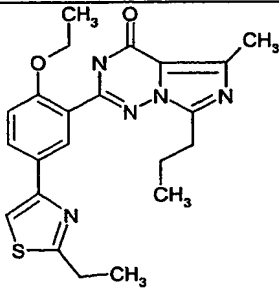
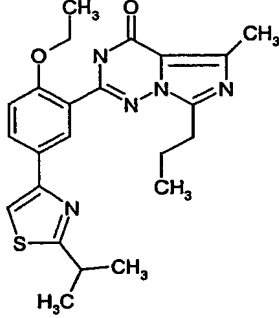
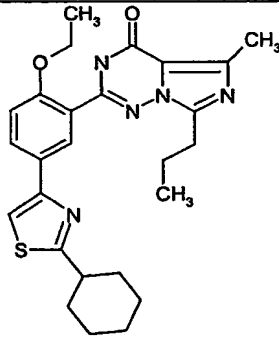
Beispiel 131

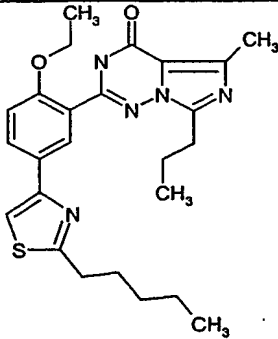
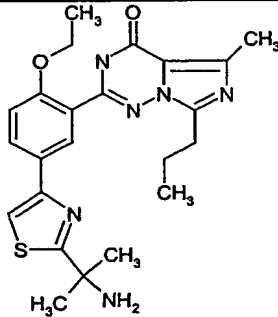
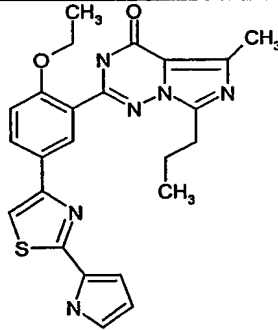
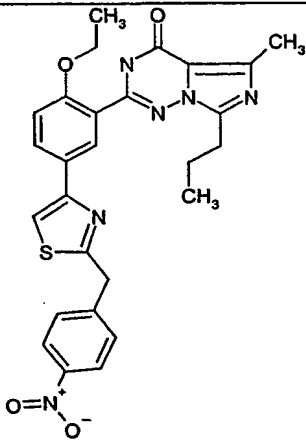
5 Eine Lösung aus 30 mg (0,07 mmol) des Phenacylbromid Beispiel 57A und 8,7 mg (0,08 mmol) 2-Methoxythioacetamid in 2 ml Isopropanol wurden 6 h auf 80°C erhitzt und anschließend im Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mit Ether verrührt und abgesaugt. Man erhielt 22,3 mg (73,3%) des gewünschten Produktes.

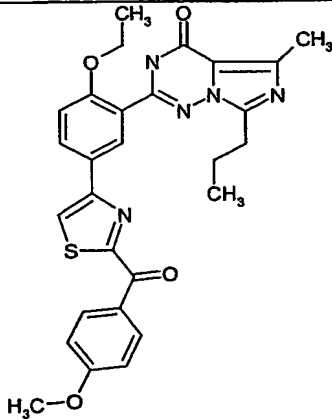
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 440 [M+H] (100)

10 ¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0,95 (t, 3H, CH₃); 1,32 (t, 3H, CH₃); 1,78 (m, 2H, CH₂); 2,59 (s, 3H, CH₃); 3,01 (t, 2H, CH₂); 3,43 (s, 3H, OCH₃); 4,18 (g, 2H, CH₂); 4,77 (s, 2H, CH₂); 7,28 (d, 1H); 8,11 (m, 3H); 12,10 (bs, 1H, NH).

15 Die Verbindungen der folgenden Tabelle wurden parallelsynthetisch nach folgender Vorschrift hergestellt: 0,1 mmol des Thioamids und 32,5 mg (0,075 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57 A wurden in 1 ml DMF 2 h auf 70°C erhitzt und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 0,5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung wurde über eine zweiphasige Kartusche (500 mg Extrehit/500 mg Kieselgel) filtriert (Eluens: Essigsäureethylester). Anschließend
20 wurde in der Speed-Vac eingeeengt und die Reinheit durch LC-MS bestimmt.

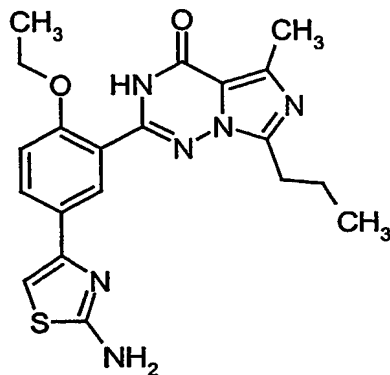
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
132		409,51376	92	410
133		423,54085	80	424
134		437,56794	85	438
135		477,63327	81	478

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
136		465,62212	84	466
137		452,58261	71	453
138		460,56188	72	461
139		530,61007	79	531

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
140		529,62249	69	530

Beispiel 141

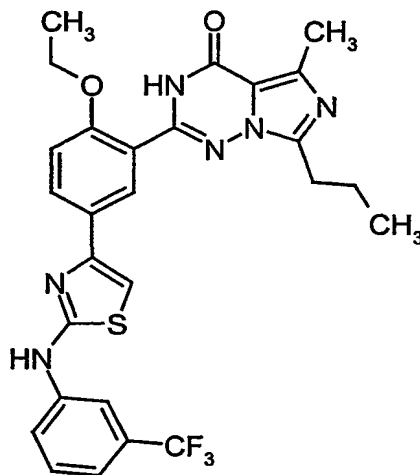
2-{[2-Ethoxy-5-[4-(2-aminothiazol)]phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f]-
1,2,4]triazin-4-on



Eine Lösung aus 40 mg (0,1 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in 2 ml Iso-
propanol wurde zu 9,13 mg (0,12 mmol) Thioharnstoff gegeben und 10 h auf 80°C
erhitzt. Es folgt die Zugabe von 1 ml H₂O und die Filtration des Reaktionsgemisches
über eine mit 1 g Extrelut (Oberphase) und 500 mg SiO₂ gefüllte Kartusche (Lauf-
mittel: Essigester). Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und man erhielt 7,1 mg
(18,7% d. Th.) 2-{[2-Ethoxy-5-[4-(2-aminothiazol)]phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-
imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-on (77% nach HPLC).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0,97 (t, 3H); 1,42 (t, 3H); 1,82 (m, 2H); 2,57 (s, 3H); 2,95 (t, 2H); 4,17 (dd, 2H); 6,84 (s, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,93 (dd, 1H); 8,06 (d, 1H).

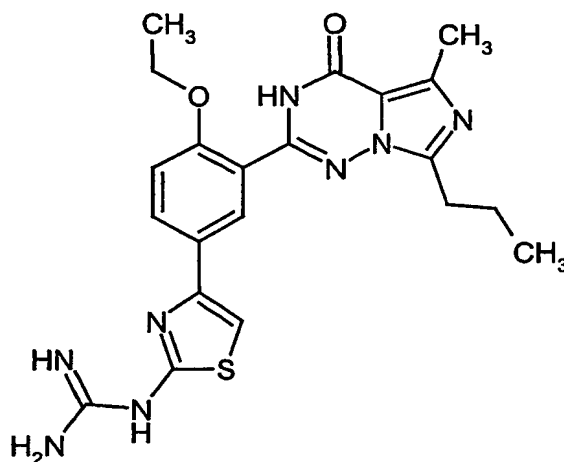
5 **Beispiel 142**



10 Zu einer Lösung aus 100 mg (0,23 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in 3 ml DMF wurden 66 mg (0,3 mmol) 3-Trifluormethylphenylthioharnstoff gegeben und 16 h auf 40°C erhitzt. Das DMF kondensierte man im Hochvakuum ab, versetzte den Rückstand mit 1 ml H_2O und CH_2Cl_2 . Es bildete sich ein Niederschlag des Produktes, welcher abgesaugt wurde. Man erhielt 59,6 mg (46,6%) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 555 $[\text{M}+\text{H}]$ (100)

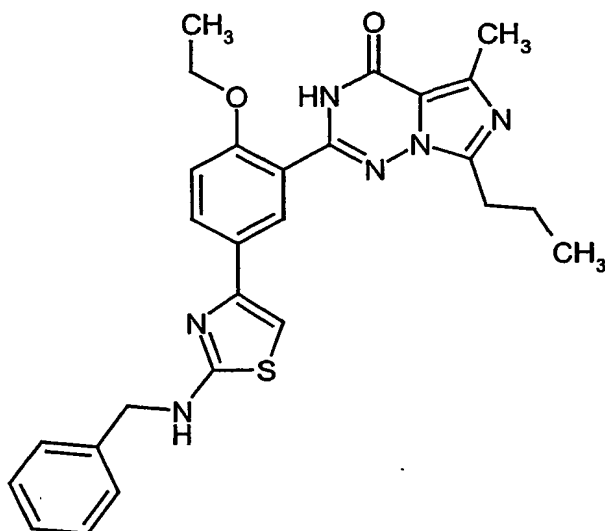
15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0,93 (t, 3H, CH_3); 1,34 (t, 3H, CH_3); 1,78 (m, 2H; CH_2); 2,58 (s, 3H, CH_3); 2,97 (t, 2H, CH_2); 4,18 (g, 2H, CH_2); 7,28 (d, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,09 (m, 1H); 8,34 (bs, 1H); 10,67 (bs, 1, NH); 12,11 (bs, 1H, NH).

Beispiel 143

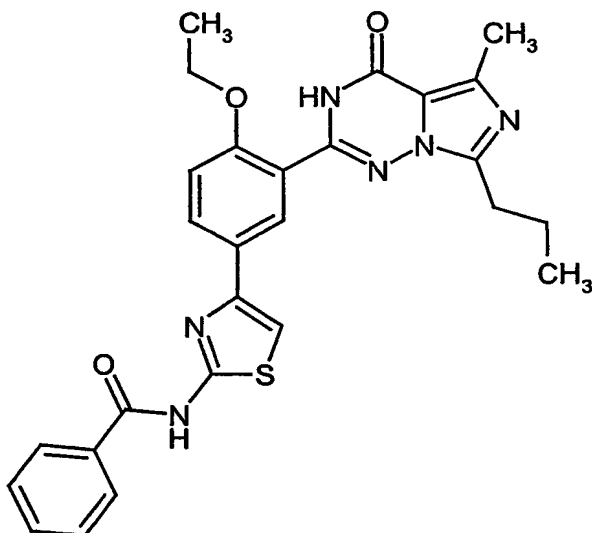
Zunächst wurden 6.4 mg (0.05 mmol) N-Amidino-thioharnstoff heiß in 2 ml EtOH gelöst und zu einer heißen Lösung aus 21.4 mg (0.05 mmol) des Phenacylbromids
 5 Beispiel 57A in 2 ml CH₃CN gegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 0.7 ml H₂O, filtrierte über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂ (Eluent: 1. Essigester, 2. MeOH) und engte lediglich die Methanolphase ein. Der Rückstand wurde mittels präoperativer Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 5:1) gereinigt. Man erhielt 13.6 mg (60.9 %) des gewünschten Produktes.

10 MS (ESI): m/z (%) = 453 [M + H] (100)

¹H-NMR (300 MHz, D₃COD mit Wasserunterdrückung): δ = 0.90 (t, 3H, CH₃), 1.35 (t, 3H, CH₃), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.90 (t, 2H, CH₂), 4.13 (g, 2H, CH₂O), 6.90 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H).

Beispiel 144

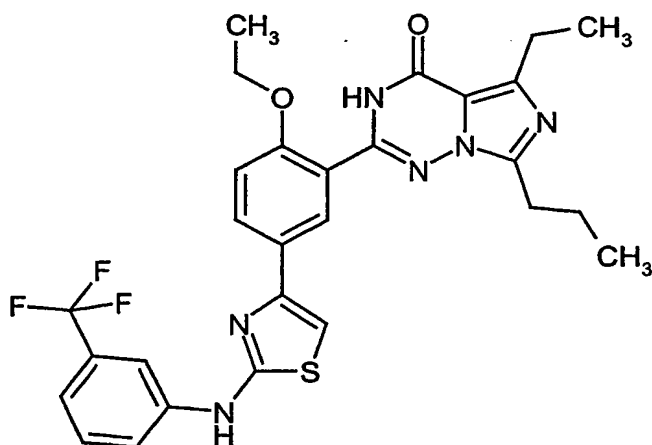
- 5 Eine Lösung aus 30 mg (0.07 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A und 12.7 mg (0.08 mmol) N-Benzylthioharnstoff in DMF wurde zunächst 3 h auf 60°C erhitzt, anschließend mit 7 mg (0.07 mmol) Et₃N versetzt und nach weiteren 10 Min. auf Raumtemperatur abgekühlt. Das DMF kondensierte man im Hochvakuum ab, versetzte den Rückstand mit 1 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und filtrierte über 1g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂). Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (Essigester : Cyclohexan = 85:15). Man erhielt 12.9 mg (37.2 %) des gewünschten Produktes.
- 10 MS (DCI / NH₃): m/z (%) = 501 [M + H] (100)
- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.85 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 2.93 (t, 2H, CH₂), 4.27 (g, 2H, CH₂O), 4.96 (s, 2H, CH₂), 5.83 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 6H), 7.99 (d, 1H).

Beispiel 145

Zu einer Suspension aus 50 mg (0.12 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A in Aceton wurden 22.9 mg (0.13 mmol) N-Benzoylthioharnstoff gegeben. Das Gemisch wurde auf 60°C erhitzt und soviel DMF zugefügt, bis eine homogene Lösung entstand. Nach 20 h kondensierte man das DMF im Hochvakuum ab und verrührte den Rückstand mit CH₂Cl₂ / Ether und saugte vom ausfallenden Produkt ab. Man erhielt 56.7 mg (95 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 515 [M + H] (100)

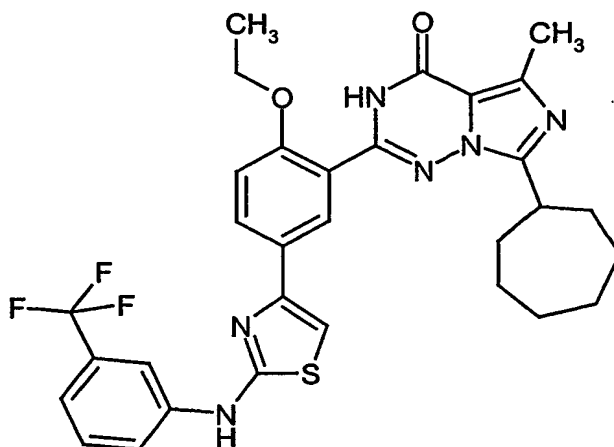
¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO, mit Wasserunterdrückung): δ = 1.08 (t, 3H, CH₃), 1.44 (t, 3H, CH₃), 1.94 (m, 2H, CH₂), 2.75 (s, 3H, CH₃), 3.23 (t, 2H, CH₂), 4.25 (g, 2H, CH₂O), 7.28 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.19 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H).

Beispiel 146

Zu einer Lösung aus 150 mg (0.3 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 58A in 3 ml DMF wurden 88.6 mg (0.4 mmol) N-(3-Trifluormethylphenyl)-thioharnstoff gegeben und 16 h auf 40°C erwärmt. Das DMF kondensierte man im Hochvakuum ab, versetzte den Rückstand mit 3 ml H₂O und filtrierte über 3 g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂). Nach chromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ : MeOH = 50:1) erhielt man 182 mg (95 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) 569 [M + H] (100)

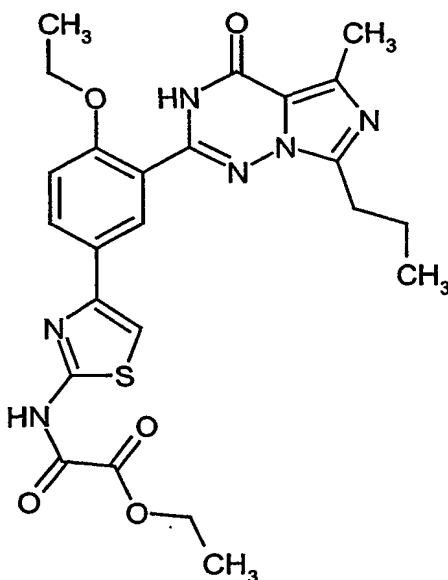
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃), 1.25 (t, 3H, CH₃), 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.89 (2 x t, 4H, 2 x CH₂), 4.18 (g, 2H, CH₂), 7.28 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.82 (bd, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.38 (bs, 1H), 10.69 (bs, 1H, NH), 11.65 (bs, 1H, NH).

Beispiel 147

Eine Lösung aus 150 mg (0.31 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 60A und 81.3 mg (0.37 mmol) N-(3-Trifluormethylphenyl)-thioharnstoff in 3 ml DMF wurde 16 h auf 40°C erwärmt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Hochvakuum abkondensiert, der Rückstand in 3 ml H₂O und CH₂Cl₂ aufgenommen. Man filtrierte vom ausfallenden Niederschlag ab und erhielt 94.2 mg (49.3 %) des gewünschten Produktes. Aus der über 3g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂) filtrierten Mutterlauge konnten nach dem Einengen und Umkristallisieren aus Ether weitere 42 mg (22.4 %) Produkt isoliert werden.

MS (ESI): m/z (%) = 609 [M + H] (100)

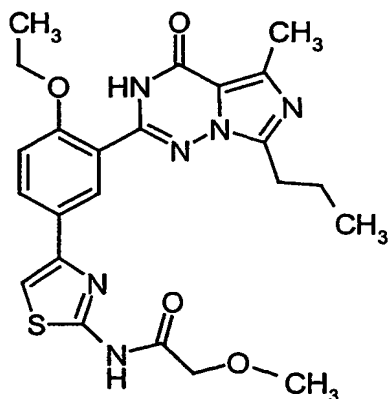
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.45 - 2.02 (m, 12H, 6 x CH₂), 3.35 (m, 1H, CH), 4.16 (g, 2H, CH₂), 7.27 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.39 (bs, 1H), 10.68 (s, 1H, NH), 11.63 (s, 1H, NH).

Beispiel 148

Zu einer Suspension aus 20 mg (0.05 mmol) des Aminothiazols Beispiel 141 in 1 ml Pyridin wurden 5.4 µl (0.05 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid zugetropft und 20 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Pyridin kondensierte man im Hochvakuum ab, versetzte den Rückstand mit 0.5 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und filtrierte über eine zweiphasige Kartusche (500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂, Eluent: Essigester). Umkristallisation aus Ether lieferte 8.3 mg (33.4) des gewünschten Produktes.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 511 [M + H] (100)

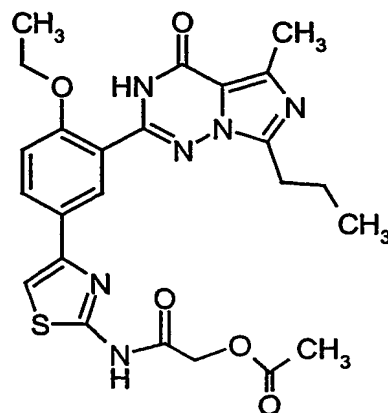
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃), 1.32 (t, 6H, 2 x CH₃), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.84 (t, 2H, CH₂), 4.16 (g, 2H, CH₂), 4.31 (g, 2H, CH₂), 7.26 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 11.65 (bs, 1H, NH), 13.09 (bs, 1H, NH).

Beispiel 149

Zu einer Suspension aus 20 mg (0,05 mmol) des Aminothiazols Beispiel 141 in 1 ml Pyridin wurden 5,3 mg (0,05 mmol) 2-Methoxyessigsäurechlorid gegeben. Nach 20 h wurde das Pyridin im Hochvakuum abgetrennt, das Rohprodukt in 0,5 ml gesättigter NaHCO₃ aufgenommen und über eine 2-phasige Kartusche (500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂; Eluent: Essigester) filtriert. Durch Kristallisation aus Diethylether erhielt man 7 mg (29,8%) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 483 [M+H] (100).

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0,93 (t, 3H, CH₃); 1,32 (t, 3H, CH₃); 1,75 (m, 2H, CH₂); 2,52 (s, CH₃ unter dem DMSO-Signal); 2,85 (t, 2H, CH₂); 3,33 (s, 3H, OCH₃); 4,16 (m, 4H, 2 x CH₂); 7,23 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 8,03 (m, 2H); 11,63 (bs, 1H, NH); 12,20 (bs, 1H, NH).

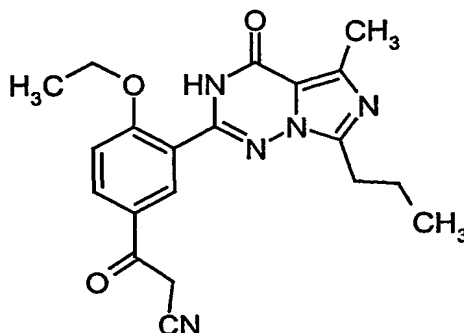
Beispiel 150

Eine Lösung aus 30 mg (0,073 mmol) Aminothiazol Beispiel 141 in 0,5 ml Pyridin und 10 mg (0,073 mmol) 2-Acetoxyessigsäurechlorid wurde 4 h bei RT gerührt. Nach dem Abdestillieren des Pyridins unter reduziertem Druck erfolgte die Zugabe von 0,5 ml gesätt. NaHCO₃ und die Filtration des Reaktionsgemisches über eine zweiphasige Kartusche (Oberphase: 500 mg Extrelut, Unterphase: 500 mg Kieselgel, Eluent: Essigester). Man erhielt 30,3 mg (81%) des gewünschten Produktes in 84% Reinheit nach LC-MS.

MS (ESI): m/z (%) = 511 [M+H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,02 (t, 3H, CH₃); 1,13 (t, 3H, CH₃); 1,87 (m, 2H, CH₂); 2,29 (s, 3H, CH₃); 2,71 (s, 3H, CH₃); 3,53 (bt, 2H, CH₂); 4,97 (s, 2H, CH₂); 6,53 (d, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,46 (dd, 1H); 7,72 (d, 1H); 11,67 (bs, 1H, NH); 12,45 (bs, 1H, NH).

Beispiel 151

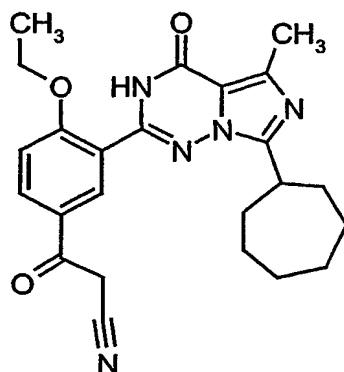


5 g (11,54 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A werden in 100 ml Ethanol suspendiert und auf 0°C gekühlt. Da die Suspension schwach sauer ist, wird durch Zugabe von wenig Kaliumcarbonat neutral gestellt. Bei 0°C werden 2,25 g (34,6 mmol) Kaliumcyanid in 10 ml Wasser zugetropft. Nach 2 h lässt man auf RT kommen und rührt 15 h bei dieser Temperatur nach. Nach Zugabe von 300 ml Wasser wird 2 x mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und einrotiert. Das Produkt wird durch Flashchromatographie über Kieselgel (Eluens: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 100:1 → CH₂Cl₂/MeOH 40:1) gereinigt. Nach dem Eindampfen der das Produkt enthaltenden

Fraktionen wird das Produkt in Dichlormethan gelöst und durch Etherzugabe auskristallisiert.

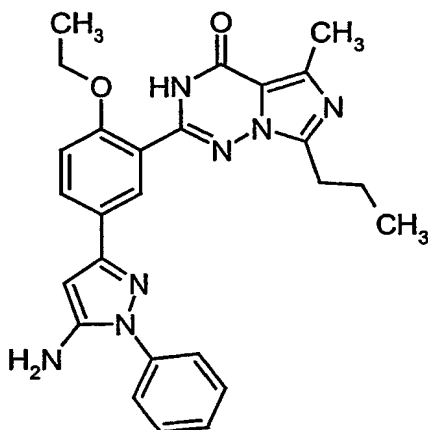
Ausbeute: 1,78 g (40,6%)

5 **Beispiel 152**



10 Zu einer Suspension aus 200 mg (0,41 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 60A in 4 ml Ethanol wurden bei 0°C 80,2 mg (1,2 mmol) NaCN und ein Kristall K₂CO₃ als Lösung in 0,4 ml H₂O zugegeben. Man erwärmte nach 30 Min. auf Raumtemperatur und ließ 15 h nachrühren. Nach dem Quenchen mit der dreifachen Menge H₂O wurde zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 152 mg (86%) des Nitrils.

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,62 (t, 3H, CH₃); 1,62 - 2,03 (m, 12H, 6 x CH₂); 2,63 (s, 3H, CH₃); 3,42 (m, 1H, CH); 4,08 (s, 2H, CH₂); 4,38 (g, 2H, CH₂); 7,16 (d, 1H); 8,11 (dd, 1H); 8,69 (d, 1H); 9,61 (bs, 1H, NH).

Beispiel 153

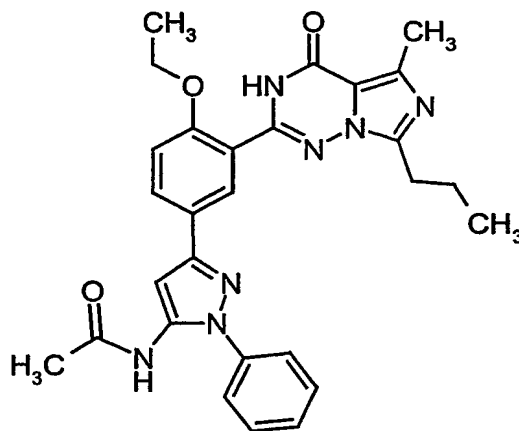
5 Eine Lösung aus 20 mg (0,052 mmol) des Nitrils Beispiel 151 in 0,5 ml Eisessig wurde auf 50°C erhitzt und 6,8 mg (0,063 mmol) Phenylhydrazin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde nach 5 h mit 1 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung versetzt und über 1 g Extrelut filtriert (Eluent: CH₂Cl₂). Nach dem Einengen im Hochvakuum erfolgte zunächst eine chromatographische Reinigung (CH₂Cl₂ : MeOH = 80:1 → 20:1) und eine sich anschließende präparative Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1). Man erhielt 14,6 mg (59%) des Aminopyrrazols.

10

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 470 (100) [M+H]

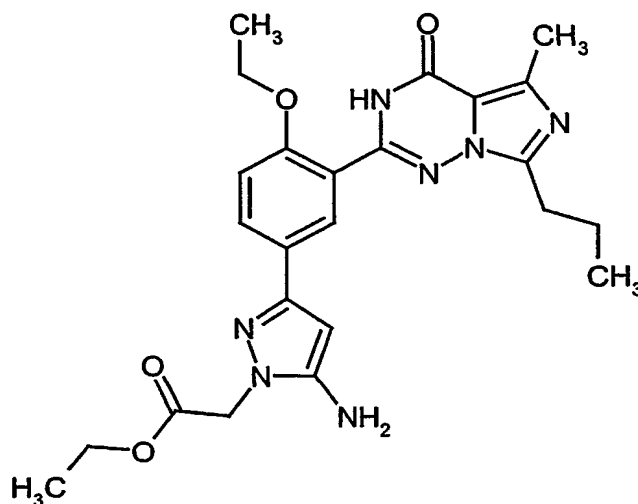
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,07 (t, 3H, CH₃); 1,55 (t, 3H, CH₃); 1,92 (m, 2H); 2,69 (s, 3H, CH₃); 3,19 (t, 2H); 3,92 (bs, 2H, NH₂); 4,30 (g, 2H); 5,99 (s, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,30 - 7,70 (m, 5H); 8,03 (dd, 1H); 8,51 (d, 1H); 9,98 (bs, 1H, NH).

15

Beispiel 154

Als Nebenprodukt bei der Umsetzung des Beispiels 153 erhält man 9,3 mg (34%) des N-Acetylpyrrazols.

- 5 LC-MS (ESI): m/z (%) = 512 (100%) [M+H]
 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0,92 (t, 3H, CH_3); 1,32 (t, 3H, CH_3); 1,74 (dd, 2H); 2,0 (s, 3H, CH_3); 2,85 (t, 2H); 4,15 (g, 2H); 6,89 (s, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,45 - 7,62 (m, 6H); 7,9 - 8,05 (m, 2H); 10,05 (bs, 1H, NH); 11,63 (bs, 1H, NH).

10 **Beispiel 155**

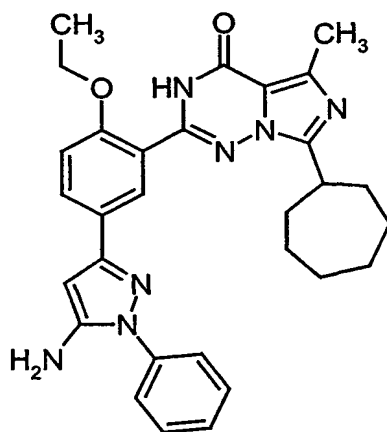
- Analog Beispiel 153 wurden 30 mg (0.08 mmol) des Nitrils Beispiel 151 mit 13.5 mg (0.09 mmol) 2-Hydrazinoessigsäureethylester bei 50°C umgesetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 20 mg aldehydfunktionalisiertem Wang-Harz versetzt und 2 h bei 70°C nachgerührt. Man versetzte mit 0.5 ml gesätt.
- 15

NaHCO₃-Lösung, filtrierte über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂ (Eluent) und reinigte das eingeengte Rohprodukt zunächst chromatographisch (Essigester : Cyclohexan = 5:1) und die Produktfraktion nochmals mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1). Man erhielt 4.1 mg (10.8 %) des gewünschten Produktes neben 3.2 mg (8.4 %) Edukt.

MS (ESI): m/z (%) = 480 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, 3H, CH₃), 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.05 (t, 2H, CH₂), 3.75 (bs, 2H, CH₂), 4.26 (g, 4H, 2 x CH₂O), 4.86 (s, 2H, NH₂), 5.98 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.86 (bs, 1H, NH).

Beispiel 156



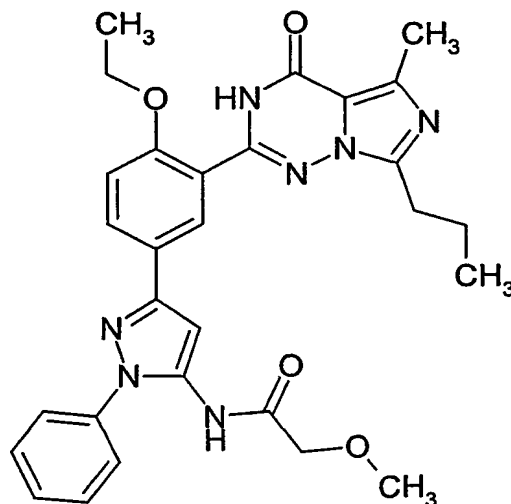
- 15 Zu einer Lösung aus 150 mg (0.35mmol) des Nitrils Beispiel 60A in 3 ml 2M Tri-
fluoressigsäure in CH₂Cl₂ wurden 41 µl (0.42 mmol) Phenylhydrazin zugetropft und
15 h unter Rückfluss erhitzt. Zugabe von 3 ml gesätt. NaHCO₃-Lsg., Filtration über
3 g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂) lieferte nach dem Einengen im Vakuum das Roh-
produkt, welches chromatographisch (Gradient: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH = 50:1)
20 gereinigt wurde. Man erhielt 149 mg (82 %) des gewünschten Produktes (91.3 %
nach HPLC).

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 524 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (t, 3H, CH₃), 1.67 (bs, 6H, 3 x CH₂), 1.82 - 2.17 (m, 6H, 3 x CH₂), 2.76 (s, 3H, CH₃), 3.63 (m, 1H, CH), 4.35 (g, 2H, CH₂) 5.95 (s, 1H), 6.62 (bs,

2H, NH₂), 7.12 (d, 1H), 7.36-7.68 (m, 5H, Phenyl), 8.02 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 10.54 (bs, 1H, NH).

Beispiel 157



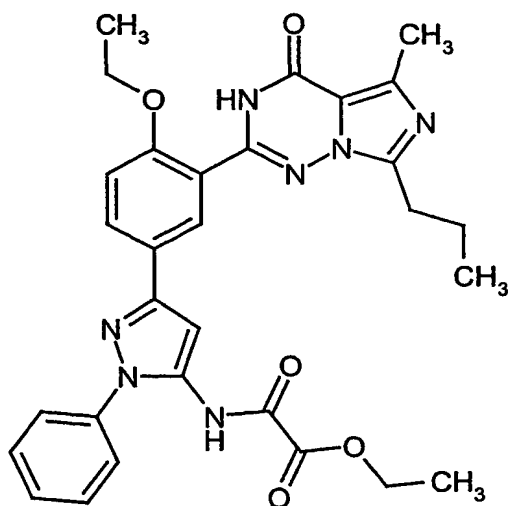
5

Zu einer Lösung aus 100 mg (0.21 mmol) des Aminopyrrazols Beispiel 153 in 2 ml Pyridin wurden bei Raumtemperatur 23.1 mg (0.21 mmol) Methoxyessigsäurechlorid gegeben und 1 h nachgerührt. Das Pyridin wurde im Hochvakuum abkondensiert, der Rückstand mit 0.5 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung versetzt und der auftretende Niederschlag mit Essigester in Lösung gebracht. Man filtrierte über 500 mg Extrelut / 500 mg SiO₂ (Eluent: Essigester) und kristallisierte das Rohprodukt aus Essigester / Ether um. Man erhielt 14.8 mg (12.8 %) des gewünschten Produktes. Weitere 55 mg (47.7 %) erhielt man durch Umkristallisation des bei der Filtration auf der Kartusche ausgefallenen Produktes.

15 MS (ESI): m/z (%) = 542 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.94 (t, 3H, CH₃), 1.33 (t, 3H, CH₃), 1.74 (m, 2H, CH₂), 2.86 (t, 2H, CH₂), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (s, 2H, CH₂), 4.18 (g, 2H, CH₂O), 6.91 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 - 7.63 (m, 5H), 8.00 (m, 2H), 9.93 (bs, 1H, NH), 11.62 (bs, 1H, NH).

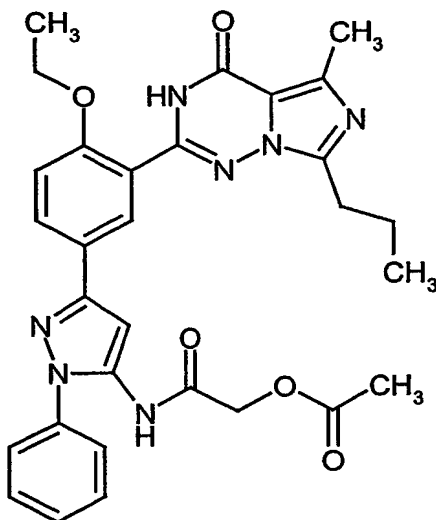
20

Beispiel 158

5 Analog Beispiel 157 wurden 25 mg (0.053 mmol) des Aminopyrrazols Beispiel 153 in 0.5 ml Pyridin mit 7.3 mg (0.053 mmol) Oxalsäureethylesterchlorid 4 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Chromatographische Reinigung (Gradient: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ : MeOH = 50:1) lieferte 21.8 mg (71.9 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 570 [M + H] (100)

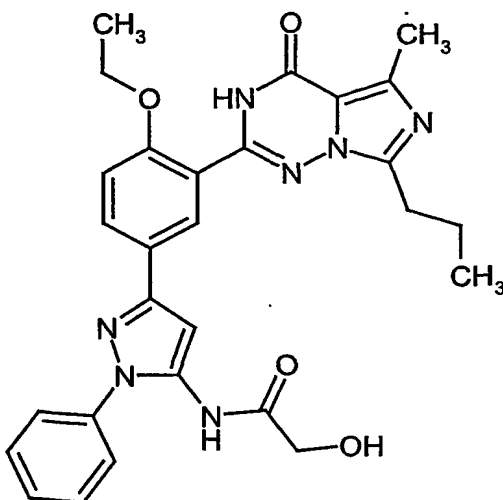
10 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃), 1.43 (t, 3H, CH₃), 1.58 (t, 3H, CH₃), 1.90 (m, 2H, CH₂), 2.65 (s, 3H, CH₃), 3.04 (t, 2H, CH₂), 4.30 (g, 2H, CH₂O), 4.42 (g, 2H, CH₂O), 7.11 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.45 - 7.65 (m, 5H), 8.05 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.24 (bs, 1H, NH), 9.79 (bs, 1H, NH).

Beispiel 159

Analog Beispiel 157 wurden 200 mg (0.43 mmol) des Aminopyrrazols Beispiel 153
in 4 ml Pyridin mit 58.1 mg (0.43 mmol) 2-Acetoxyessigsäurechlorid umgesetzt. Das
5 Rohprodukt wurde mit Ether verrührt und man erhielt 158 mg (65.1 %) des ge-
wünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 570 [M + H] (100)

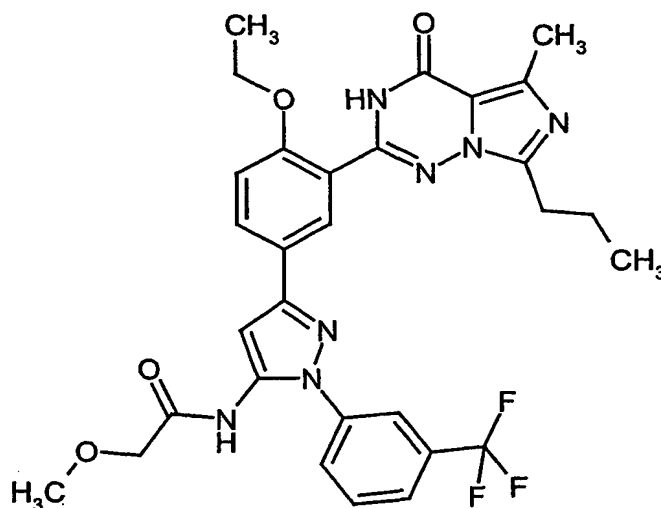
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.93 (t, 3H, CH_3), 1.33 (t, 3H, CH_3), 1.74 (m,
2H, CH_2), 2.11 (s, 3H, CH_3), 2.53 (s, 3H, CH_3), 2.85 (t, 2H, CH_2), 4.17 (g, 2H, CH_2),
10 4.65 (s, 2H, CH_2), 6.92 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 - 7.60 (m, 5H), 7.99 (m, 2H),
10.25 (bs, 1H, NH), 11.63 (bs, 1H, NH).

Beispiel 160

Zu einer Lösung aus 90 mg (0.16 mmol) des Amidopyrrazols Beispiel 159 in 2 ml THF / H₂O (1:1) wurden 7.9 mg (0.19 mmol) LiOH gegeben und 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit 1 ml H₂O verdünnt und über 3 g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂) filtriert. Das Rohprodukt wurde aus CH₂Cl₂ umkristallisiert und man erhielt 49 mg (58.8 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 528 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃), 1.32 (m, 3H, CH₃), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.84 (t, 2H, CH₂), 3.95 (s, 2H, CH₂), 4.15 (g, 2H, CH₂), 6.91 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 - 7.68 (m, 5H), 7.98 (m, 2H).

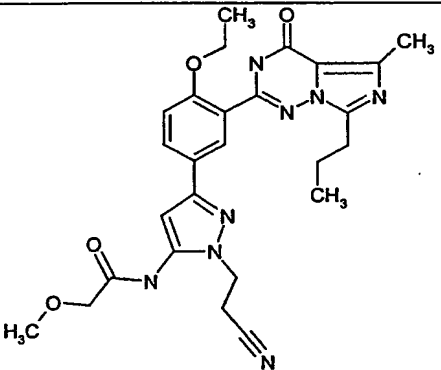
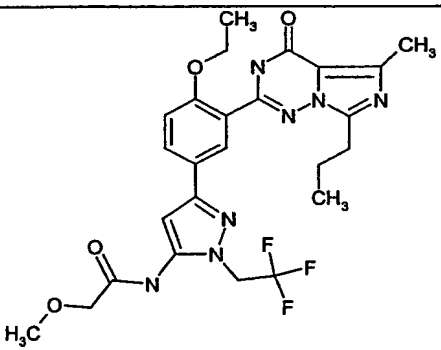
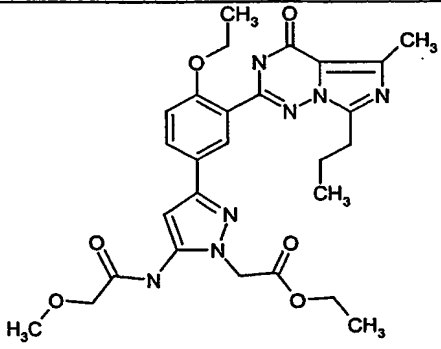
Beispiel 161

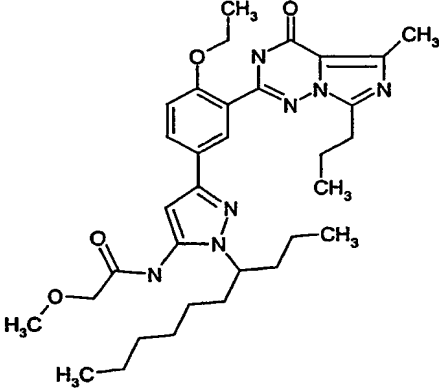
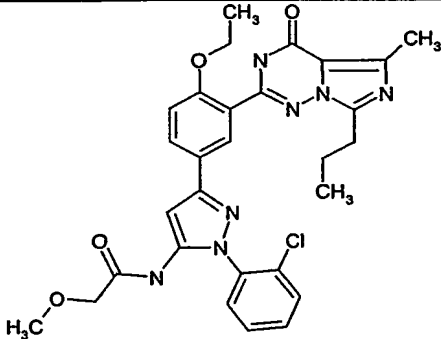
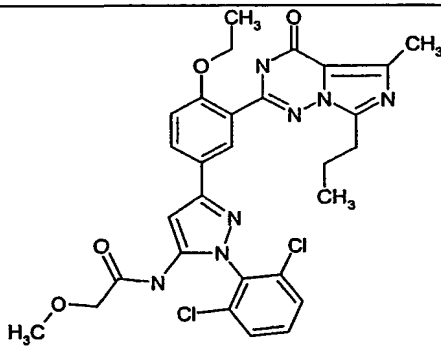
5 Analog Beispiel 156 wurden 25 mg (0.068 mmol) des Nitrils Beispiel 151 mit 14.3 mg (0.081 mmol) 3-Trifluorphenylhydrazin und 0.27 ml (0.135 mmol) einer 0.5 M Lösung aus Trifluoressigsäure in 1,2-Dichlorethan 20 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dem Versetzen mit 0.5 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung und der Filtra-
10 tion über 0.5g Extrelut / 0.5g SiO_2 (Eluent: Essigester) wurde das Rohprodukt in 0.5 ml Pyridin gelöst und mit 157 μl (0.018 mmol) 2-Methoxyessigsäurechlorid versetzt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde erneut mit 1 ml gesätt. NaHCO_3 ver-
15 setzt, über 1g Extrelut filtriert (Eluent: CH_2Cl_2) und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Nach dünnschichtchromatographischer Reinigung (CH_2Cl_2 : MeOH = 20.1) erhielt man 4.5 mg (40.1%) des gewünschten Produktes (90% ig nach HPLC).

MS (ESI): m/z (%) = 610 $[\text{M}+\text{H}]$ (100)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H, CH_3); 1,57 (t, 3H, CH_3); 1,90 (m, 2H, CH_2); 2,67 (s, 3H; CH_3); 3,07 (t, 2H, CH_2); 3,47 (s, 3H, OCH_3); 4,06 (s, 2H; CH_2);
15 4,32 (g, 2H, CH_2); 7,05 - 7,13 (m, 2H); 7,61 - 7,87 (m, 4H); 8,03 (dd, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,68 (bs, 1H, NH); 9,88 (bs, 1H, NH).

Die Verbindungen der folgenden Tabelle wurden parallelsynthetisch analog Beispiel 161 aus dem Nitril Beispiel 151, dem entsprechenden Hydrazin und 2-Methoxyessigsäurechlorid hergestellt.

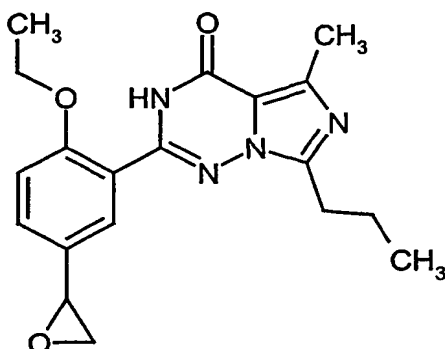
Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
162		518,58	81	519,5802
163		547,54	72	548,5416
164		551,61	87	552,6074

Bsp.-Nr.	Struktur	MG [g/mol]	HPLC-- Area % bei 210 nm	Mz + H
165		605,79	67	606,787
166		576,06	62	577,06
167		610,50	76	611,505

Beispiel 168

2-(2-Ethoxy-5-(2-oxiranyl)-phenyl)-5-methyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on

- 206 -



Zu einer auf -20°C gekühlten Suspension aus 500 mg (1.12 mmol) des Phen-
 acylbromids Beispiel 57A in 2 ml THF wurden 57 mg (1.5 mmol) NaBH₄ (Gas-
 entwicklung) und 1 ml 2 N NaOH gegeben. Die Lösung gefror und wurde auf 0°C
 5 erwärmt und 30 Min. nachgerührt. Zugabe von 10 % iger Essigsäure (starke Gas-
 entwicklung) und zweifache Extraktion mit Essigester lieferte nach dem Trocknen
 über MgSO₄ und Einengen im Vakuum das Rohprodukt, welches chromatographisch
 gereinigt wurde (Gradient: CH₂Cl₂ : MeOH von 100 % zu 100:1 → 50:1 → 30:1).
 Die Produktfraktion wurde nach dem Einengen mit Ether ausgerührt und man erhielt
 10 221.7 mg (54.2 %) des Epoxids.

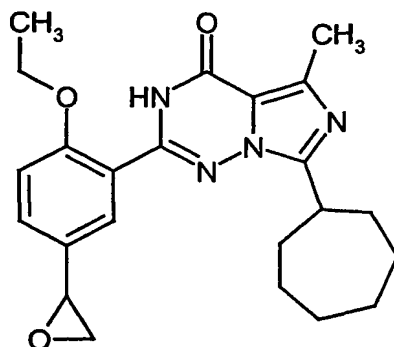
MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 355 [M + H] (57)

¹H-NMR (300 MHz, D₃COD): δ = 0.98 (t, 3H, CH₃), 1.44 (t, 3H, CH₃), 1.83 (m, 2H,
 CH₂), 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.98 (t, 2H, CH₂), 3.55 - 3.75 (m, 2H), 4.19 (g, 2H, CH₂),
 4.87 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H).

Beispiel 169

2-(2-Ethoxy-5-(2-oxiranyl)-phenyl)-5-methyl-7-cycloheptyl-3H-imidazo[5,1-
 f][1,2,4]-triazin-4-on

- 207 -



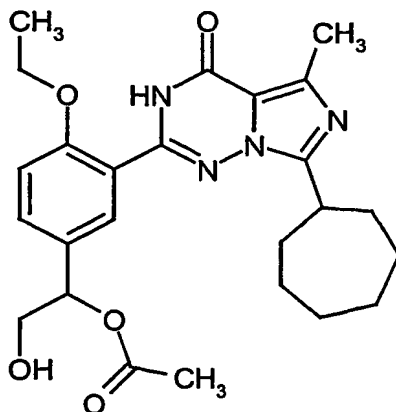
Zu einer auf -20°C gekühlten Suspension aus 200 mg (0.41 mmol) des Phenacyl-
bromids Beispiel 60A in 0.8 ml EtOH / 0.8 ml THF wurden 20.2 mg (0.53 mmol)
NaBH₄ (Gasentwicklung) und 2 ml N-NaOH-Lösung gegeben. Man ließ auf 0°C
erwärmen und versetzte nach 30 Min. mit 10% iger Eisessiglösung (starke Gasent-
wicklung), extrahierte mit Essigester und trocknete über MgSO₄. Nach dem Ein-
engen wurde der Rückstand chromatographisch (Gradient: CH₂Cl₂ : MeOH = 50:1)
gereinigt. Man erhielt 29 mg (17.3 %) des gewünschten Produktes und 104 mg
(54 %) des Ringöffnungsproduktes Beispiel 170.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 409 [M + H] (53)

¹H-NMR (400 MHz, D₃COD): δ = 1.43 (t, 3H, CH₃), 1.55 - 2.05 (m, 12H, 6 x CH₂),
2.57 (s, 3H, CH₃), 3.45 (m, 1H, CH), 3.71 (2 x dd, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H),
7.78 (d, 1H).

Beispiel 170

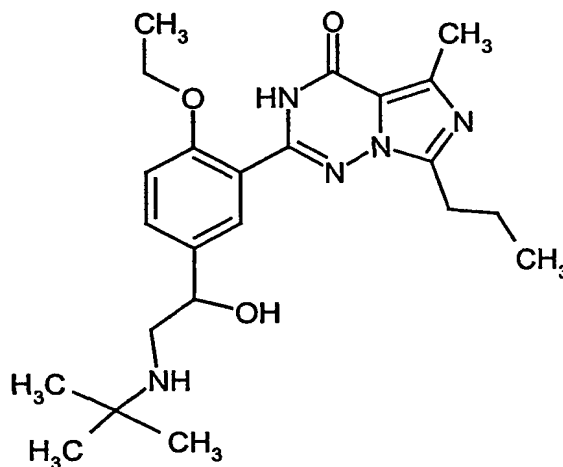
Ringöffnungsprodukt:



MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 469 [M + H] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_3COD): δ = 1.43 (t, 3H, CH_3), 1.55 - 2.05 (m, 12H, 6 x CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.45 (m, 1H, CH), 3.74 (dd, 1H), 3.83 (dd, 1H), 4.19 (g, 2H, CH_2O), 5.78 (dd, 1H, CH), 7.16 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H).

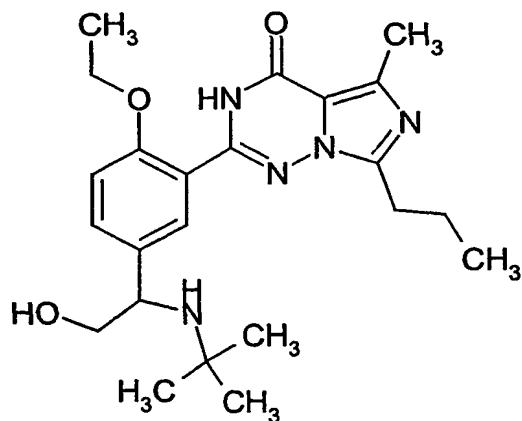
5 Beispiel 171



Zu einer Suspension aus 100 mg (0.282 mmol) des Epoxids Beispiel 168 in 2.5 ml Isopropanol wurden 0.6 ml (5.6 mmol) tert.-Butylamin gegeben und 30 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und durch Flashchromatographie gereinigt (Gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 10:1$). Man erhielt 105 mg eines Gemisches zweier Regioisomeren, die durch präparative HPLC getrennt wurden.

42 mg (35 %) als zweite Fraktion

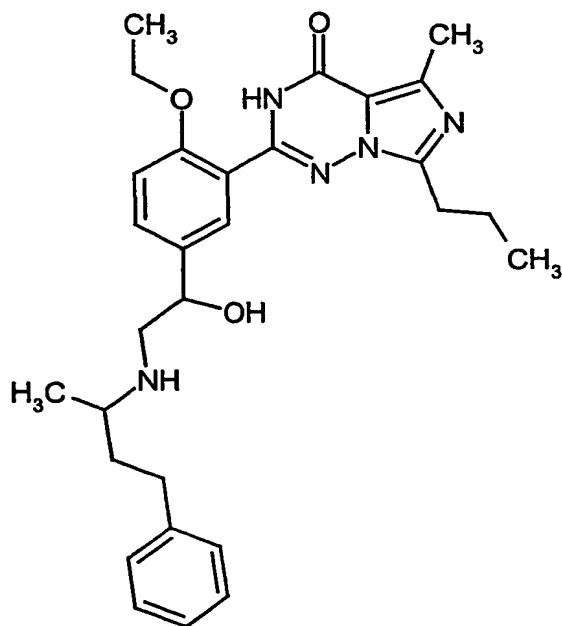
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, 3H, CH_3), 1.12 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.54 (t, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.59 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H, CH_3), 2.93 (dd, 1H), 3.01 (t, 2H, CH_2), 4.25 (g, 2H, CH_2), 4.61 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.11 (d, 1H).

Beispiel 172

Als Nebenprodukt erhält man bei der Reaktion Beispiel 171 als erste Fraktion 9 mg (7,5%) des Regioisomeren.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.57 (t, 3H, CH₃), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.63 (s, 3H, CH₃), 3.03 (t, 2H, CH₂), 3.32 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.25 (g, 2H, CH₂) 7.01 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H).

10

Beispiel 173

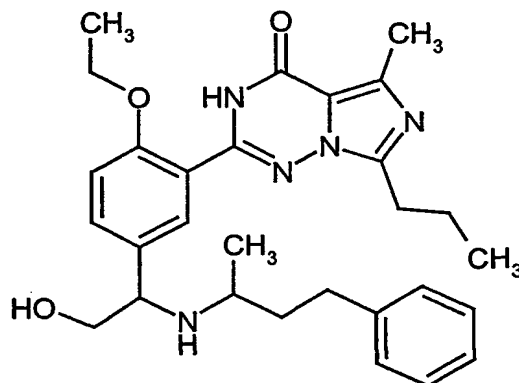
Analog Beispiel 171 wurden 100 mg (0.28 mmol) des Epoxids Beispiel 168 mit 0.91 ml (5.6 mmol) 1-Phenyl-3-butylamin in 2.5 ml Isopropanol für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum wurden die beiden Regioisomere durch präparative Chromatographie getrennt.

5 Man erhält 51,8 mg (36,5%) als zweite Fraktion

MS (ESI): m/z (%) = 504 [$M+H$] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, 3H, CH_3), 1.15 (d, 3H, CH_3), 1.56 (t, 3H, CH_3), 1.62 - 1.95 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.64 (s, 3H, CH_3), 2.68 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 4.25 (g, 2H, CH_2), 4.64 (dd, 1H, CHO), 7.03 (d, 1H), 7.12 - 7.33 (m, 5H, Phenyl),
10 7.53 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H)

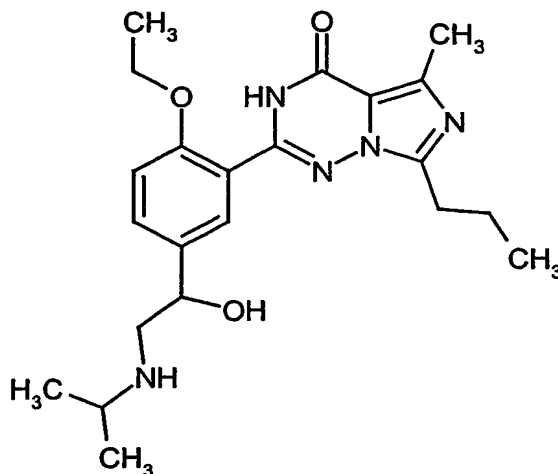
Beispiel 174



15 Als Nebenprodukt erhält man bei der Reaktion Beispiel 173 als erste Fraktion 21,4 mg (15,1%) des Regioisomeren.

MS (ESI): m/z (%) = 504 [$M+H$] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 - 1.13 (m, 9H, 3 x CH_3), 1.57 (t, 3H, CH_3), 1.63 - 1.97 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 2.65 (m, 1H, CH), 2.99 (g, 2H, CH_3), 3.42 - 3.75 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.25 (g, 2H, CH_2), 7.01 (d, 1H), 7.05 - 7.44
20 (m, 6H), 8.04 (dd, 1H), 9.90 (bs, 1H, NH)

Beispiel 175

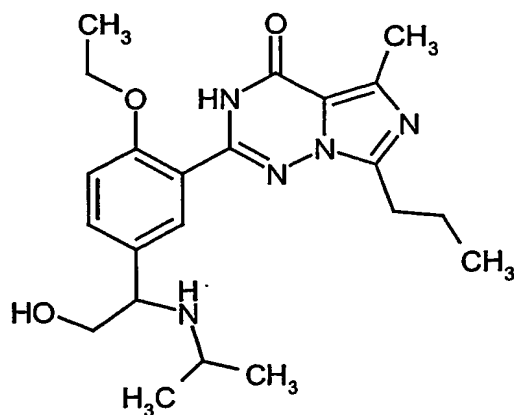
Analog Beispiel 171 wurden 100 mg (0.28 mmol) des Epoxids Beispiel 168 mit
5 0.48 ml (5.6 mmol) Isopropylamin umgesetzt. Nach chromatographischer Vorreinigung (Gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 10:1$) wurden 77.9 mg (67 %) des Regioisomerengemisches durch präparative HPLC getrennt.

Als zweite Fraktion erhält man 10 mg (8,6%).

MS (ESI): m/z (%) = 4,14 [M+H] (65)

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (t, 3H, CH_3), 1.09 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.55 (t, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.64 (s, 3H, CH_3), 2.66 (dd, 1H), 2.88 (m, 1H, CH), 2.95 (m, 3H, CH, CH_2), 4.25 (g, 2H, CH_2), 4.69 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H).

15

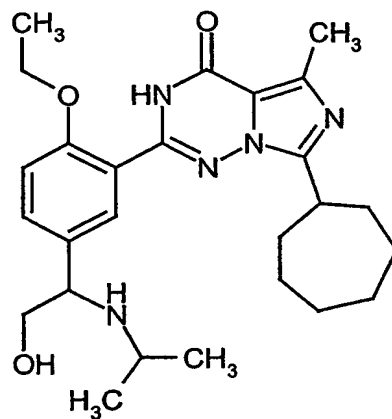
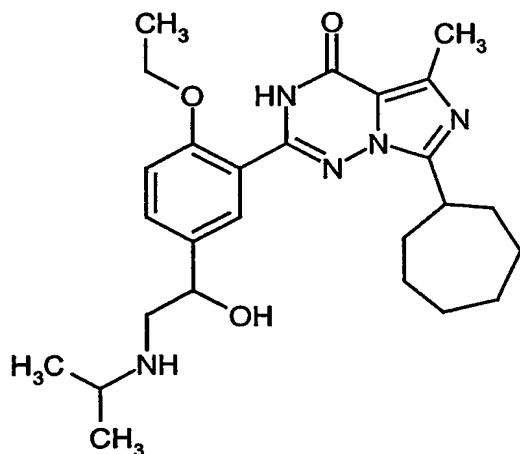
Beispiel 176

Als Nebenprodukt erhält man bei der Reaktion Beispiel 175 als erste Fraktion 20 mg (8,6%) des Regioisomeren.

5 MS (ESI): m/z (%) = 414 [M + H] (65)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.04 (t, 3H, CH_3), 1.07 (2 x d, 6H, 2 x CH_3), 1.55 (t, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.62 (s, 3H, CH_3), 2.75 (m, 1H, CH), 3.02 (t, 2H, CH_2), 3.49 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.25 (g, 2H, CH_2), 7.03 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H)

10

Beispiel 177 und Beispiel 178

15

Eine Lösung aus 20 mg (0.05 mmol) des Epoxids Beispiel 169 und 589 mg (0.98 mmol) Isopropylamin in 0.5 ml Isopropanol wurde 20 h auf 80°C erhitzt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromato-

graphie gereinigt. Man erhielt 15 mg (65.5 %) des gewünschten Produktes als Gemisch zweier Regioisomere.

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 468 [M + H] (100)

Hauptregioisomer:

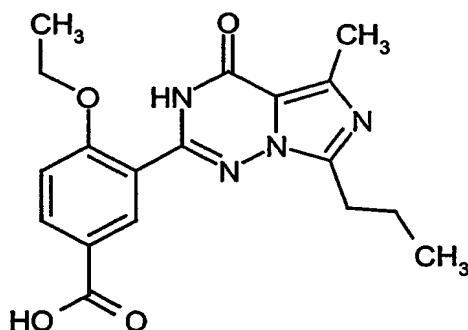
- 5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (2 x d, 6H, 2 x CH₃), 1.55 (t, 3H, CH₃), 1.57 - 2.10 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.83 (dd, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.43 (m, 1H, CH), 4.23 (g, 2H, CH₂O), 4.95 (dd, 1H, CH), 7.01 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H).

2. Regioisomer:

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (2d, 6H, 2 x CH₃), 1.53 (t, 3H, CH₃), 1.57 - 2.10 (m, 12H, 6 x CH₂), 3.43 (m, 1H, CH), 3.62 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 (g, 2H, CH₂O), 7.03 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H).

Beispiel 179

- 15 2-(2-Ethoxy-5-carboxyl-phenyl)-5-methyl-7-n-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazin-4-on



- 20 Zu einer Lösung aus 1.8 g (46 mmol) NaOH in 10 ml H₂O wurden 1.1 g (6.9 mmol) Brom zugetropft und anschließend 1g (2.3 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A bei 10°C portionsweise zugegeben. Man ließ langsam auf Raumtemperatur erwärmen und verdünnte nach 2 h mit Wasser, extrahierte einmal mit CH₂Cl₂. Anschließend wurde die wässrige Phase angesäuert (pH 1), zweimal mit CH₂Cl₂ und fünfmal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase trocknete man über MgSO₄, engte im Vakuum ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Gradient: CH₂Cl₂ →

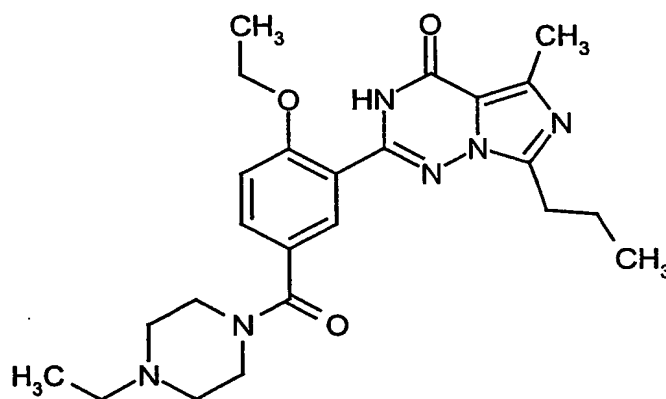
CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1). Die Produktfraktion wurde nochmals mit CH_2Cl_2 verrührt.

Man erhielt 146 mg (17.8 %) des gewünschten Produktes.

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 357 [$M + H$] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_6 -DMSO): δ = 0.94 (t, 3H, CH_3), 1.35 (t, 3H, CH_3), 1.75 (m, 2H, CH_2), 2.84 (t, 2H, CH_2), 4.18 (g, 2H, CH_2), 7.25 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 11.62 (bs, 1H, NH), 12.92 (bs, 1H, COOH).

Beispiel 180

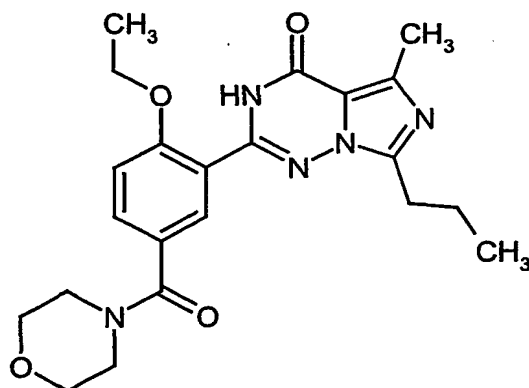


10 Zu einer Lösung aus 20 mg (0.06 mmol) der Carbonsäure Beispiel 179 in 2 ml DMF wurden 5.1 mg (0.04 mmol) N-Ethylpiperazin, 18 mg (0.06 mmol) o-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) und 10.8 mg N-Ethyl-diisopropylamin gegeben und 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das DMF kondensierte man im Hochvakuum ab und versetzte den Rückstand mit 0.5 ml

15 Wasser, filtrierte über eine zweiphasige Kartusche (500 mg Extrelut / 500 mg SiO_2 , Eluent: 1. Essigester, 2. CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1). Die CH_2Cl_2 / MeOH -Phase wurde eingengt und der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie getrennt. Man erhielt 245 mg (96.5 %) des gewünschten Produktes.

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 453 [$M + H$] (100)

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_3COD): δ = 0.98 (t, 3H, CH_3), 1.13 (t, 3H, CH_3), 1.45 (t, 3H, CH_3), 1.82 (m, 2H), 2.48 (g, 2H, CH_2), 2.53 (bs, 4H, 2 x CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.95 (t, 2H, CH_2), 3.45 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.25 (g, 2H, CH_2), 7.23 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H).

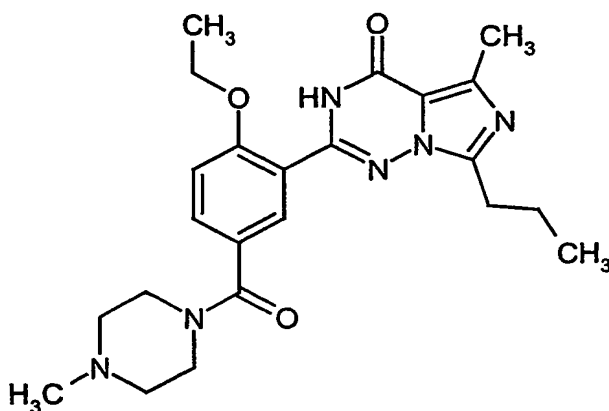
Beispiel 181

5 Zu einer auf 0°C gekühlten Suspension aus 77.8 mg (0.06 mmol) polymergebundenem N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid (EDC) in 3 ml CHCl₃ gab man 20 mg (0.06 mmol) der Carbonsäure Beispiel 179 und 5.4 mg (0.06 mmol) Morpholin. Es wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 20 h unter Rückfluss erhitzt. Man versetzte mit 1 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung, 10 filtrierte über 1 g Extrelut (Eluent: CH₂Cl₂). Der eingeeengte Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (CH₂Cl₂ : MeOH = 20:1) gereinigt. Man erhielt 3.5 mg (14.7 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 426 [M + H] (100)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (t, 3H, CH₃), 1.59 (t, 3H, CH₃), 1.87 (m, 2H, CH₂), 2.64 (s, 3H, CH₃), 2.99 (t, 2H, CH₂), 3.55 - 3.81 (m, 8H, 4 x CH₂), 4.31 (g, 2H, CH₂O), 7.10 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.89 (bs, 1H, NH).

15

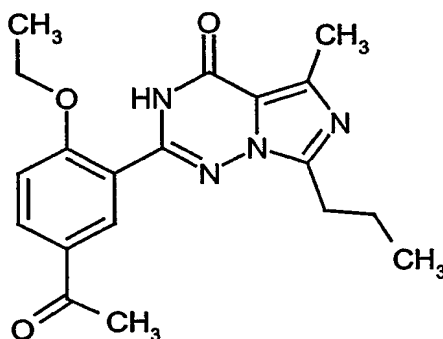
Beispiel 182

Analog Beispiel 181 wurden 10 mg (0.03 mmol) Carbonsäure Beispiel 179 mit 3.1 mg (0.031 mmol) N-Methylpiperazin und 38.4 mg (0.038 mmol) polymergebundenem EDC umgesetzt. Nach präoperativer Dünnschichtchromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) erhielt man 4.2 mg (34.1 %) des gewünschten Produktes.

MS (ESI): m/z (%) = 439 [M + H] (38)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, 3H, CH_3), 1.59 (t, 3H, CH_3), 1.85 (m, 2H, CH_2), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.48 (bs, 4H, 2 x CH_2), 2.63 (s, 3H, CH_3), 3.00 (t, 2H, CH_2), 3.65 (bm, 4H, 2 x CH_2), 4.31 (g, 2H, CH_2), 7.09 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.83 (bs, 1H, NH).

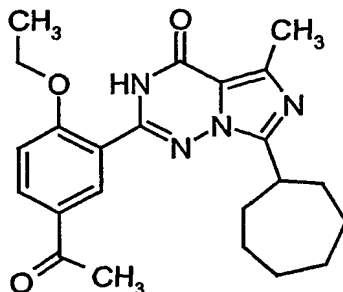
Beispiel 183



Zu einer Lösung aus 50 mg (0.12 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 57A wurden 1.7 ml einer 0.1 M Lösung SmJ_2 (0.17 mmol) in THF zugefügt und 20 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde noch zweimal nach jeweils 24 h mit 1.7 ml SmJ_2 -Lösung versetzt. Nach dem Abkühlen und Filtration über 500 mg Kieselgel erhielt man 60 mg Rohprodukt, welches chromatographisch (Gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$ / MeOH 100:1 \rightarrow 50:1) gereinigt wurde. Man erhielt 27.6 mg (67.5 %) des gewünschten Produktes (81 % nach LC-MS)

MS (ESI): m/z (%) = 355 [M + H] (100)

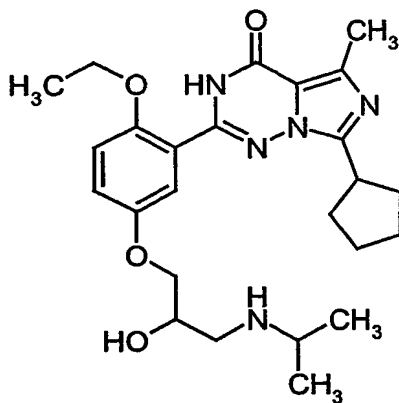
^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (t, 3H, CH_3), 1.59 (t, 3H, CH_3), 1.91 (m, 2H, CH_2), 2.63 (s, 3H, CH_3), 2.64 (s, 3H, CH_3), 3.02 (t, 2H, CH_2), 4.33 (g, 2H, CH_2), 7.11 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.64 (bs, 1H, NH)

Beispiel 184

Analog Beispiel 183 wurden 50 mg (0.10 mmol) des Phenacylbromids Beispiel 60A mit 5.1 ml (0.51 mmol) einer 0.1 M Lösung von SmI_2 in THF, 10 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dünnschichtchromatographischer Reinigung (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) erhielt man 14.4 mg (34.4 %) des gewünschten Produktes (94.1 % nach HPLC).

MS (ESI) m/z (%) = 409 [$M + H$] (100)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3). δ = 1.59 (t, 3H, CH_3), 1.60 -2.10 (m, 12H, 6 x CH_2), 2.63 (s, 6H, 2 x CH_3), 3.43 (m, 1H, CH), 4.33 (g, 2H, CH_2), 7.11 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.82 (bs, 1H, NH)

Beispiel 185

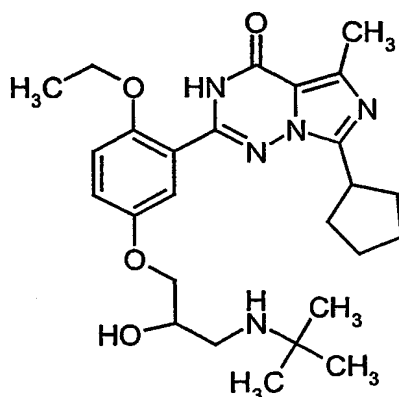
- 15 Zu einer Lösung von 1.9 ml Isopropylamin (21.9 mmol) in 1.5 ml Isopropanol wird langsam eine Suspension von 180 mg des Epoxids Beispiel 40A (0.44 mmol) in 3.5 ml Isopropanol gegeben. Es entsteht sofort eine klare gelbe Lösung. Nach Rühren über Nacht wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit wenig Isopropanol sowie mit Petrolether nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 83.6 mg (39.9 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 470 (M+H) (100)

¹H-NMR (400 MHz, D₄-MeOD): δ = 1.11 (t, 6 H); 1.42 (t, 3 H); 1.70-1.78 (m, 2 H);
1.86-1.95 (m, 4 H); 2.10-2.18 (m, 2 H); 2.58 (s, 3 H); 2.69 (dd, 1 H); 2.85-2.90 (m, 2
5 H); 3.66 (qui, 1 H); 3.96-4.07 (m, 3 H); 4.14 (2 H); 7.09-7.17 (m, 2 H); 7.38 (d, 1 H).

Beispiel 186

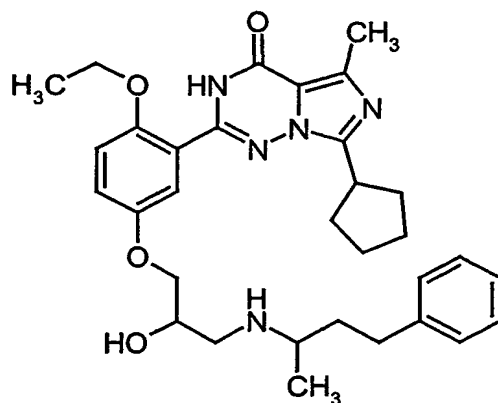


Tert.-Butylamin (2.6 ml, 25 mmol) wird in 1.5 ml Isopropanol vorgelegt und auf 0°C
10 abgekühlt. Dann wird eine Suspension aus 205 mg des Epoxids Beispiel 40A
(0.5 mmol) und 3.5 ml Isopropanol zugegeben. Man lässt unter Rühren auf Raum-
temperatur erwärmen und rührt dann über Nacht nach. Es wird einrotiert und durch
Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniaklösung 95:5:1
gereinigt.

15 Ausbeute: 177 mg (73 % der Theorie)

MS (ESI-pos): m/z (%) = 484 (M+H) (100), 428 (68), 325 (21)

¹H-NMR (400 MHz, D₄-MeOD): δ = 1.15 (s, 9 H); 1.42 (t, 3 H); 1.68-1.78 (m, 2 H);
1.85-1.98 (m, 4 H); 2.07-2.16 (m, 2 H); 2.55 (s, 3 H); 2.68-2.81 (m, 2 H); 3.55 (qui, 1
20 H); 3.95-4.05 (m, 3 H); 4.14 (q, 2 H); 7.09-7.17 (2 H); 7.48 (d, 1 H).

Beispiel 187

Zu einer eisgekühlten Lösung aus 1-Methyl-3-phenylpropylamin (1.2 ml, 7.5 mmol) in 1.5 ml Isopropanol wird eine Suspension aus 205 mg des Epoxids Beispiel 40A (0.5 mmol) in 3.5 ml Isopropanol gegeben. Man lässt unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und rührt dann über Nacht nach. Nach Einengen wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniaklösung 97:3:1 gereinigt. Die Produktfraktionen werden einrotiert und der erhaltene Rückstand mit Ether kristallisiert. Man saugt ab und trocknet im Hochvakuum.

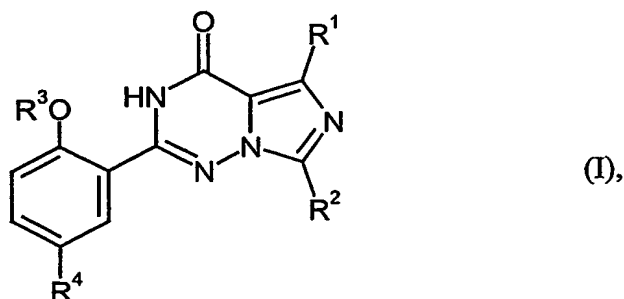
Ausbeute: 192 mg (67.7 % der Theorie)

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 560 (M+H) (100)

¹H-NMR (200 MHz, D₄-MeOD): δ = 1.15 (d, 3 H); 1.42 (t, 3 H); 1.55-2.20 (m, 10 H); 2.55-3.92 (m, 9 H); 3.65 (qui, 1 H); 3.98-4.20 (m, 5 H); 7.06-7.27 (m, 6 H); 7.38 (d, 1 H).

Patentansprüche

1. Imidazotriazinone der folgenden allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

R² für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₁₂)-Alkyl steht,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

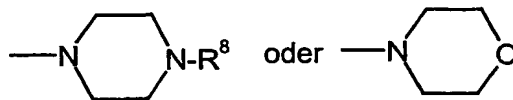
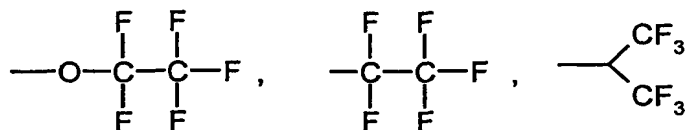
R⁴ für einen Rest der Formeln



worin

R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

- 221 -



substituiert ist,

worin

R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

5

oder

R⁵, R⁶ und/oder R⁷ (C₆-C₁₂)-Aryl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist

10

oder

R⁵ Chinolyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls, im Fall einer N-Funktion auch über diese, bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein kann

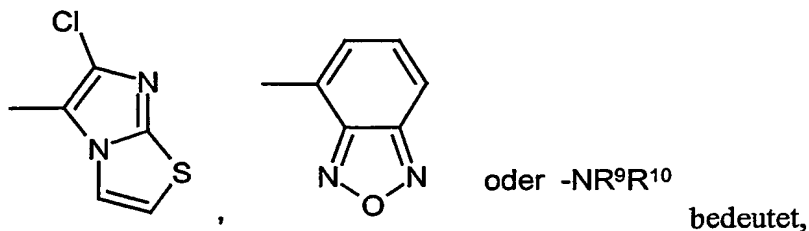
15

20

oder

R⁵ einen Rest der Formeln

- 222 -

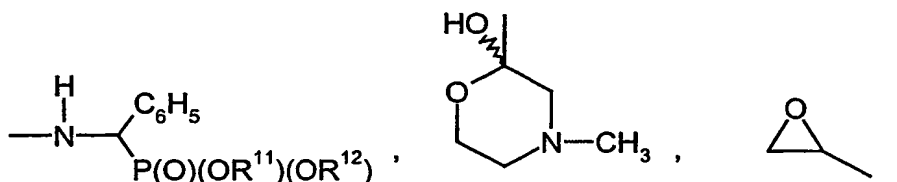


worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-
Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-
C₄)-Alkyl bedeuten,

R¹³ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R¹⁴ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach,
gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch
einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

- 223 -

worin

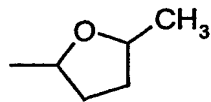
R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert
sein kann, bedeuten,

oder

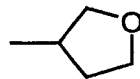
R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-
C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder
durch einen Rest der Formeln



,



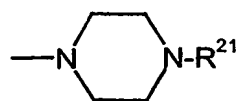
oder -NR¹⁹R²⁰ substituiert ist,

worin

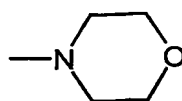
R¹⁹ und R²⁰ gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl
oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten

oder

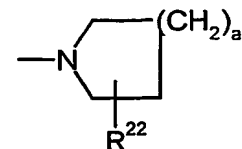
R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



,



oder



bilden,

worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

5

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

R²² Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ (C₆-C₁₂)-Aryl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

15

oder

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

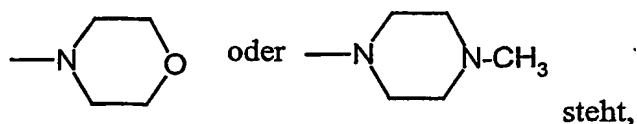
20

worin

R²³ (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₆-C₁₂)-Aryl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

25

oder für einen Rest der Formeln



30

oder

R⁴ für einen Rest der Formel

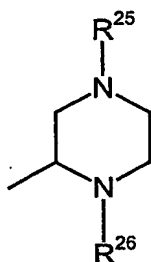
-NH-CO-R²⁴ steht,

5

worin

R²⁴ einen Rest der Formel

10



bedeutet,

worin

15

R²⁵ und R²⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl bedeuten,

oder

20

R²⁴ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₆-C₁₂)-Aryl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann oder

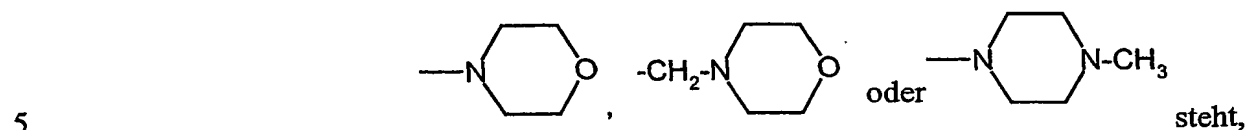
25

(C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -(SO₂)_b-R²⁷ substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

R²⁷ für einen Rest der Formeln



oder

10 R⁴ für (C₁-C₁₂)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR²⁸R²⁹, -O-CO-R³⁰ oder -P(O){O-[(C₁-C₆)-Alkyl]}₂ substituiert ist,

worin

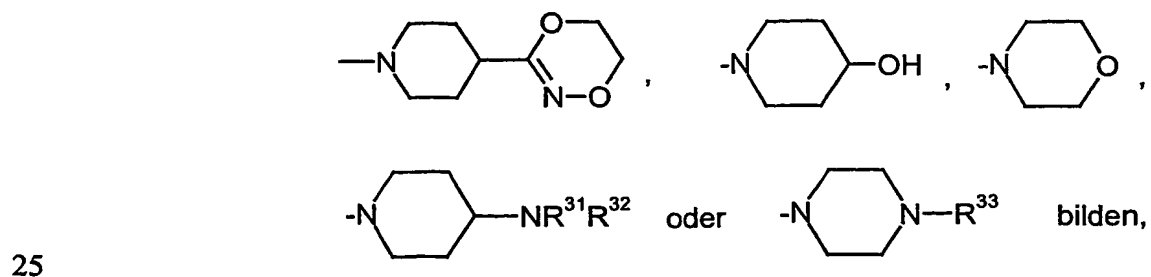
15

R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

20

oder

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

5 R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
 (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten

10 R³³ (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-
 Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl
 bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkoxy substi-
 tuiert ist,

und

15 R³⁰ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

oder

20 (C₁-C₁₂)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das
 seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen,
 Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-
 carbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein
 kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy
 oder durch einen Rest der Formeln NR³⁴R³⁵ oder -O-CO-R³⁶ sub-
 stituiert sein kann,

25

worin

30 R³⁴ und R³⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
 (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

 R³⁶ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

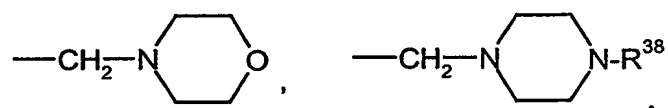
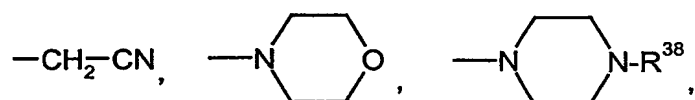
oder

R^4 für einen Rest der Formel $-\text{CO}-R^{37}$ steht,

5

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



10

$-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ oder $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{41})(\text{OR}^{42})$ steht,

worin

15

R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

20

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

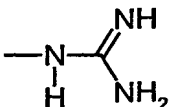
R^{41} und R^{42} gleich oder verschieden sind und (C_1-C_6) -Alkyl bedeuten,

25

oder

5 R^4 für einen 5-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Falle einer N-Funktion auch über diese, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

10 und/oder gegebenenfalls durch (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Pyrrol oder durch (C_1-C_{12}) -Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

15 und/oder gegebenenfalls durch $-NR^{43}R^{44}$, $-NH-CO-CO-R^{45}$, $-NH-CO-R^{46}$, $-NH-CO-CH_2-R^{47}$, $-CO-R^{48}$ oder  substituiert sein kann,

worin

20 R^{43} und R^{44} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

25 R^{45} (C_1-C_6) -Alkoxy bedeutet,

R^{46} (C_1-C_6) -Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R^{47} Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy oder einen Rest der Formel $-O-CO-R^{49}$ bedeutet,

30

worin

R^{49} (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet

5 R^{48} einen Rest der Formel $-\text{CH}_2\text{-CN}$ oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate
10 und Prodrugs.

2. Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

wobei

15

R^1 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^2 für Cyclopentyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

20

R^3 für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R^4 für einen Rest der Formeln



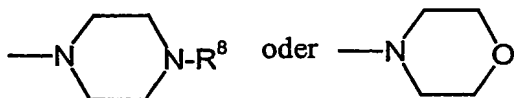
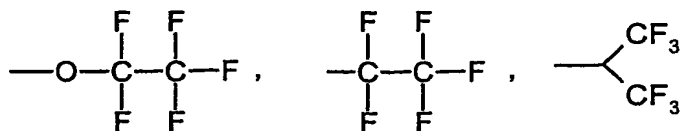
25

worin

R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden,

- 231 -

durch Trifluormethyl, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

5 worin

R⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

oder

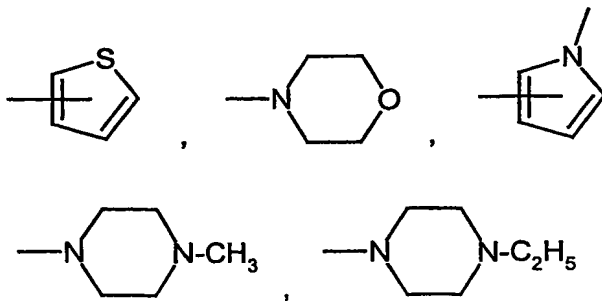
10

R⁵, R⁶ und/oder R⁷ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist

15

oder

R⁵ Chinolyl oder einen Rest der Formeln



bedeutet,

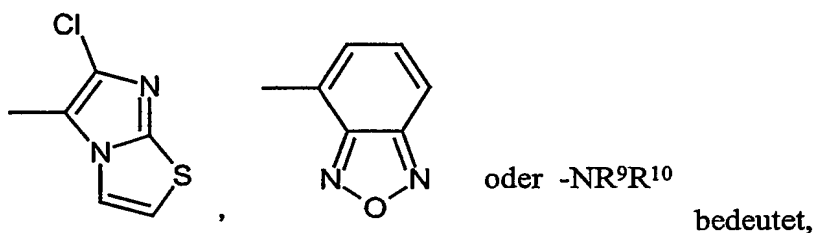
20

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann

oder

5

R⁵ einen Rest der Formeln



10

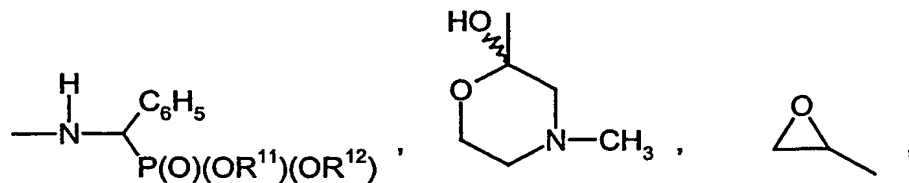
worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

15

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



20

-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

5

R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

10

worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

15

oder

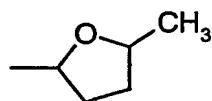
R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

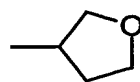
20

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln

25



,



oder -NR¹⁹R²⁰ substituiert ist,

worin

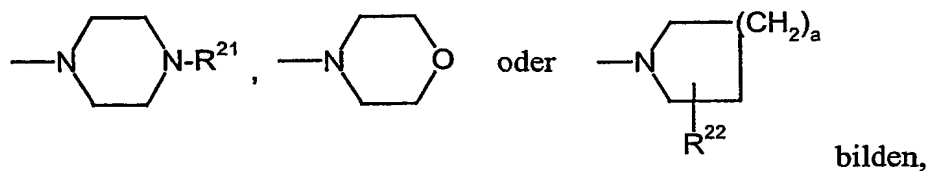
R¹⁹ und R²⁰ gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

30

oder

R^{17} und R^{18} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln

5



worin

10

R^{21} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

15

R^{22} Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R^{17} und/oder R^{18} Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch $-SCF_3$ substituiert ist

20

oder

R^{17} Wasserstoff bedeutet und

25

R^{18} einen Rest der Formel $-SO_2-R^{23}$ bedeutet,

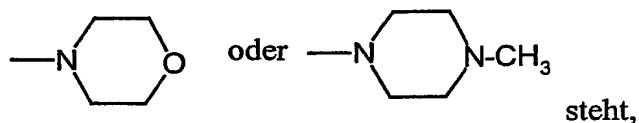
worin

- 235 -

R^{23} (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln

5



oder

10

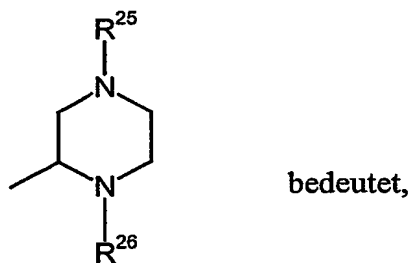
R^4 für einen Rest der Formel

-NH-CO- R^{24} steht,

worin

15

R^{24} einen Rest der Formel



20

worin

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl bedeuten,

25

oder

R^{24} (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

5

(C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-(SO_2)_b-R^{27}$ substituiert ist,

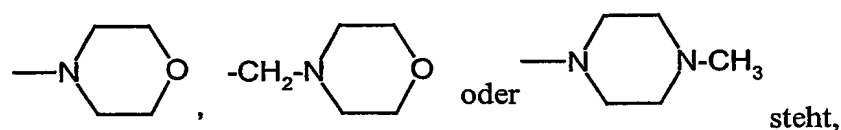
worin

10

b entweder 0 oder 1 ist und

R^{27} für einen Rest der Formeln

15



oder

20

R^4 für (C₁-C₁₁)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln $-NR^{28}R^{29}$, $-O-CO-R^{30}$ oder $-P(O)\{O-[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\}_2$ substituiert ist,

worin

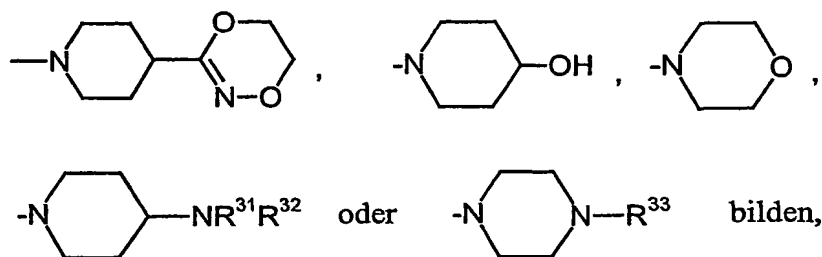
25

R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

30

oder

R^{28} und R^{29} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



5

worin

10

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

15

R^{33} (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkyl-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

und

20

R^{30} (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

oder

25

(C₁-C₁₁)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy

oder durch einen Rest der Formeln $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ oder $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{36}$ substituiert sein kann,

worin

5

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

R^{36} (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

10

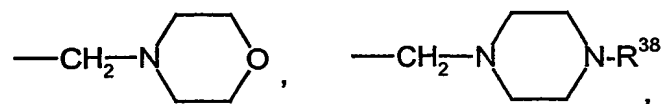
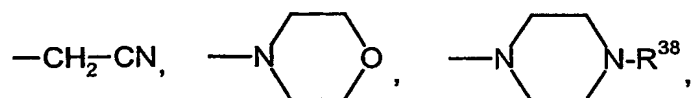
oder

R^4 für einen Rest der Formel $-\text{CO}-\text{R}^{37}$ steht,

15

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



20

$-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ oder $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{41})(\text{OR}^{42})$ steht,

worin

25

R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

- 239 -

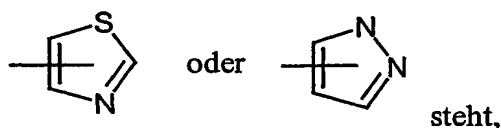
c entweder 0 oder 1 bedeutet,

R³⁹ und R⁴⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

R⁴¹ und R⁴² gleich oder verschieden sind und (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

oder

R⁴ für einen Rest der Formel



der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrrol oder durch (C₁-C₁₂)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-CO-R⁴⁵, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷, -CO-R⁴⁸ oder substituiert sein kann,

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

5

R⁴⁵ (C₁-C₅)-Alkoxy bedeutet,

R⁴⁶ (C₁-C₅)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

10

R⁴⁷ Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R⁴⁹ bedeutet,

worin

15

R⁴⁹ (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet

R⁴⁸ einen Rest der Formel -CH₂-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

20

und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

3. Imidazotriazinone der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2,

25

wobei

R¹ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

30

R² für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder (C₁-C₁₀)-Alkyl steht,

- 241 -

R³ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁴ für einen Rest der Formeln

5 $\text{—NH—SO}_2\text{—R}^5$ oder $\text{—N} \begin{matrix} \text{SO}_2\text{—R}^6 \\ \text{SO}_2\text{—R}^7 \end{matrix}$ steht,

worin

10 R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

$\text{—N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{N—R}^8$ oder $\text{—N} \begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{O}$ substituiert ist,

15 worin

R⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

oder

20

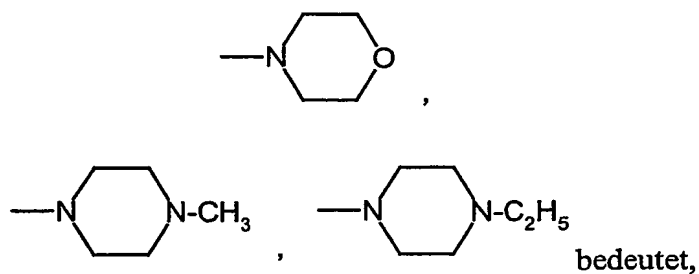
R⁵, R⁶ und/oder R⁷ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist

25

oder

R⁵ einen Rest der Formeln

- 242 -



der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann

5

oder

R⁵ einen Rest der Formel -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

10

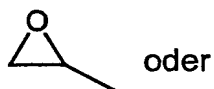
worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

15

oder

R⁴ für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



20

-CO-R¹³ oder -O-R¹⁴ steht,

worin

R¹³ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

25

R¹⁴ (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ substituiert ist,

5 worin

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

10 oder

R⁴ für einen Rest der Formel -NH-CO-NR¹⁷R¹⁸ steht,

worin

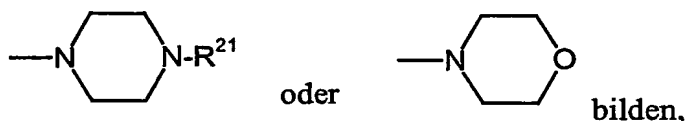
15

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

20 oder

R¹⁷ und R¹⁸ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln

25



worin

R²¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

30

oder

R¹⁷ und/oder R¹⁸ Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF₃ substituiert ist

5

oder

R¹⁷ Wasserstoff bedeutet und

10

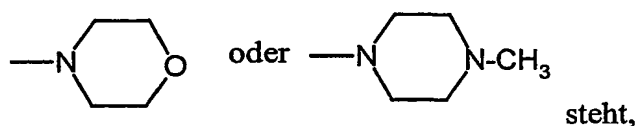
R¹⁸ einen Rest der Formel -SO₂-R²³ bedeutet,

worin

15

R²³ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



20

oder

R⁴ für einen Rest der Formel

25

-NH-CO-R²⁴ steht,

worin

- 245 -

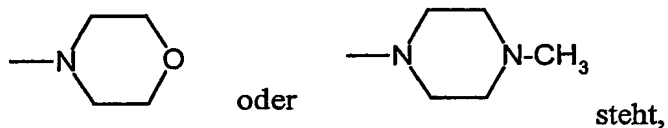
R^{24} (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann oder

5 (C₁-C₄)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel $-(SO_2)_b-R^{27}$ substituiert ist,

worin

10 b entweder 0 oder 1 ist und

R^{27} für einen Rest der Formeln



15

oder

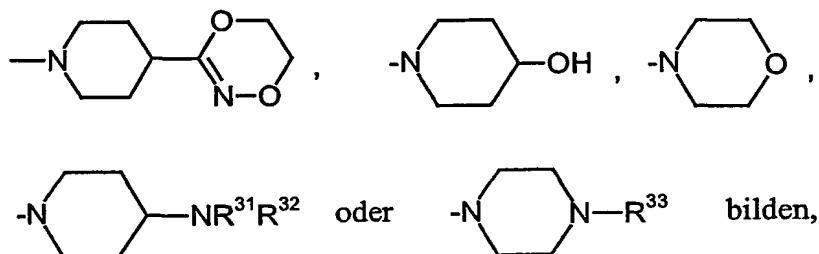
20 R^4 für (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch Reste der Formeln $-NR^{28}R^{29}$ oder $-O-CO-R^{30}$ substituiert ist,

worin

25 R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

R²⁸ und R²⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



5

worin

R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten

10

R³³ (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

15

und

R³⁰ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

20

oder

(C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

25

worin

- 247 -

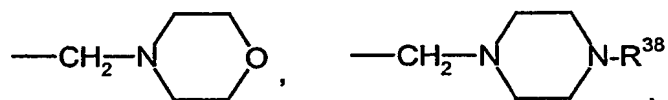
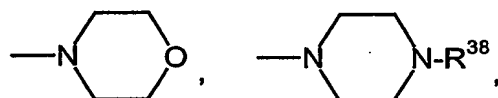
oder

R^4 für einen Rest der Formel $-\text{CO}-R^{37}$ steht,

5

worin

R^{37} für einen Rest der Formeln



10

oder $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ steht,

worin

15

R^{38} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

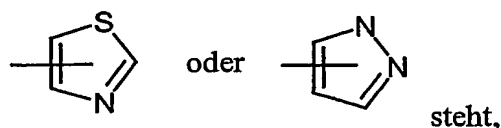
20

R^{39} und R^{40} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

25

R^4 für einen Rest der Formel



der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch -NR⁴³R⁴⁴, -NH-CO-R⁴⁶, -NH-CO-CH₂-R⁴⁷ oder -CO-R⁴⁸ substituiert sein kann,

worin

R⁴³ und R⁴⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

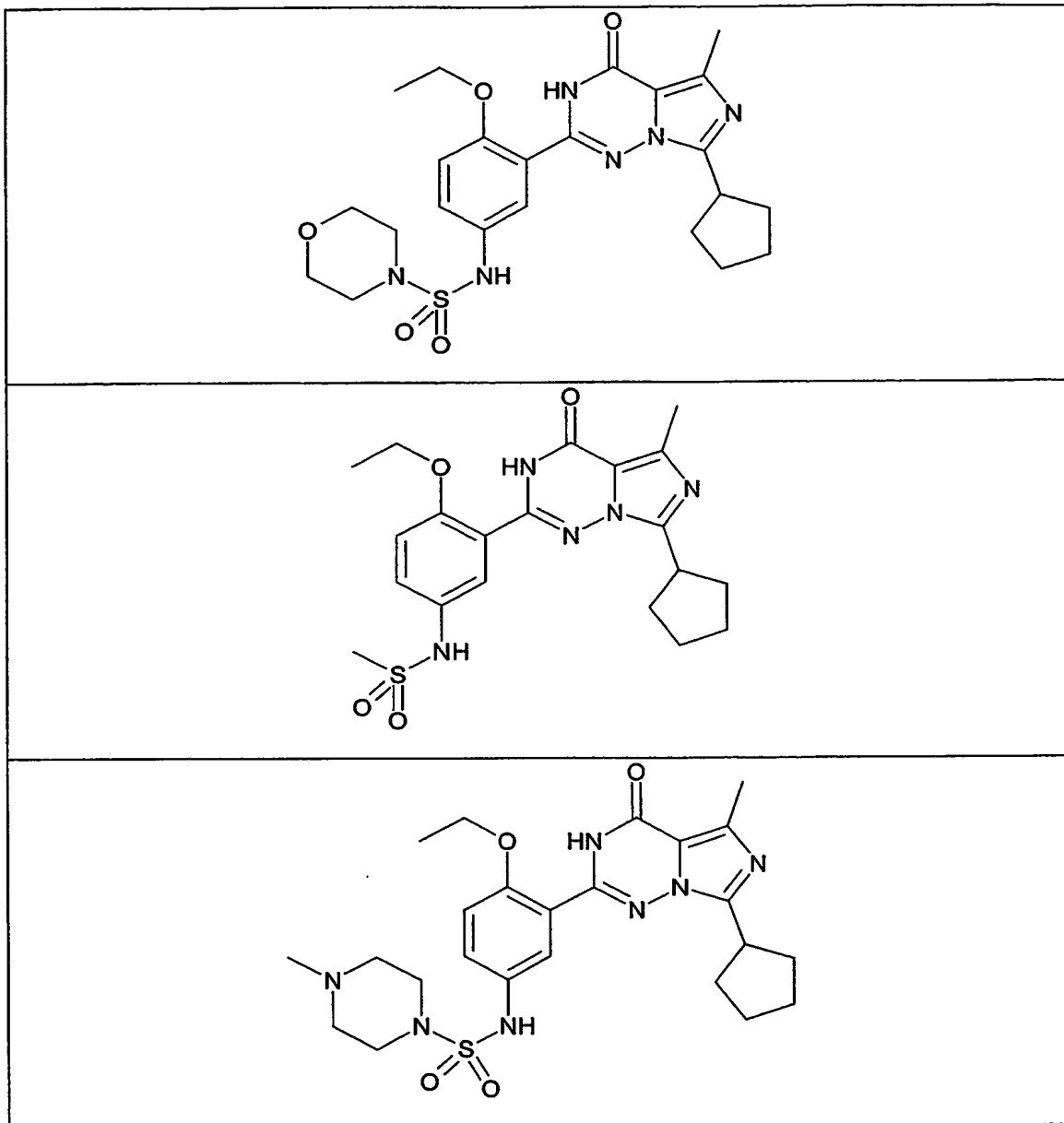
R⁴⁶ (C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

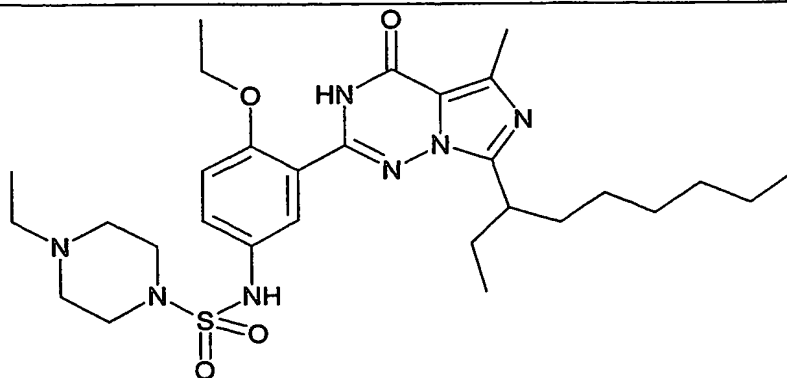
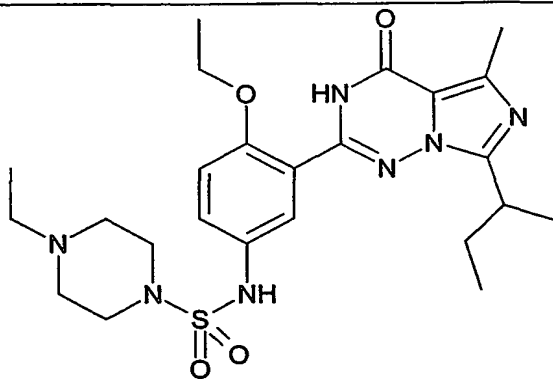
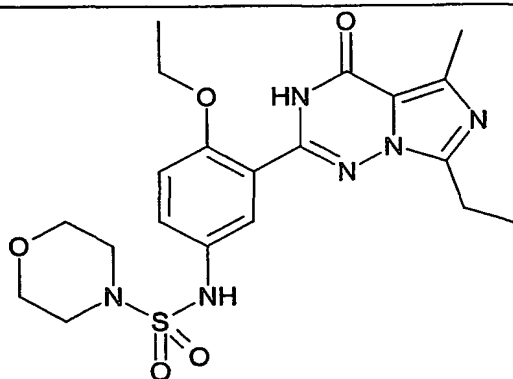
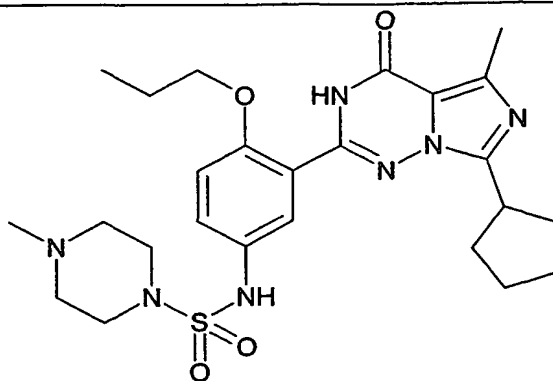
R⁴⁷ Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet,

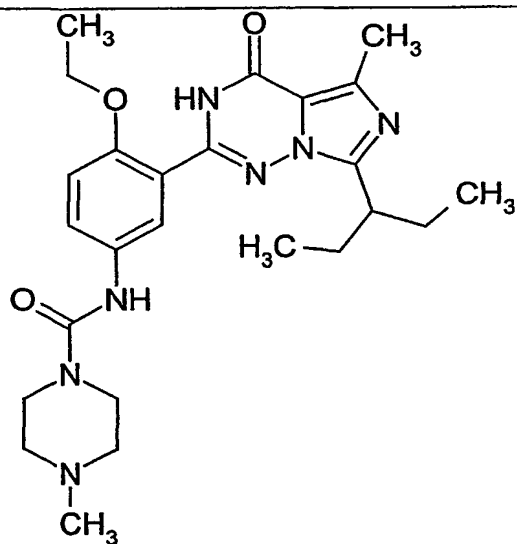
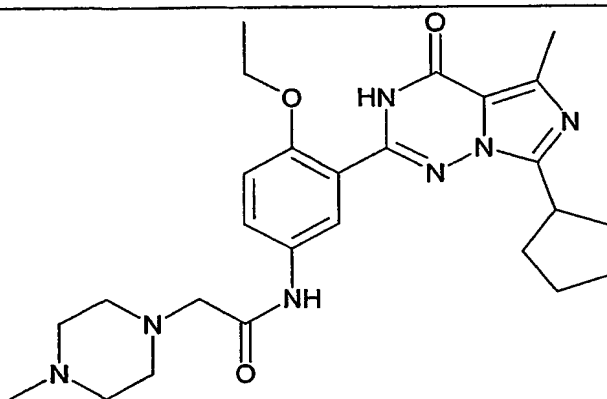
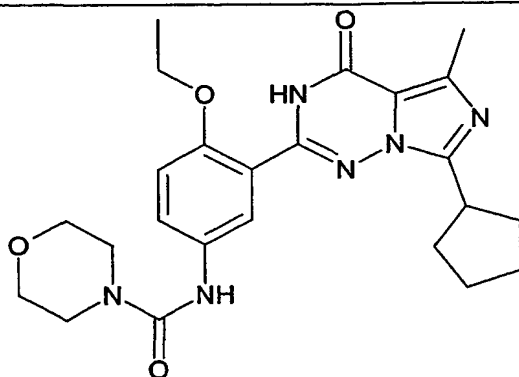
R⁴⁸ Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

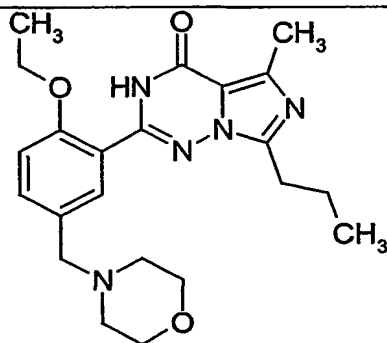
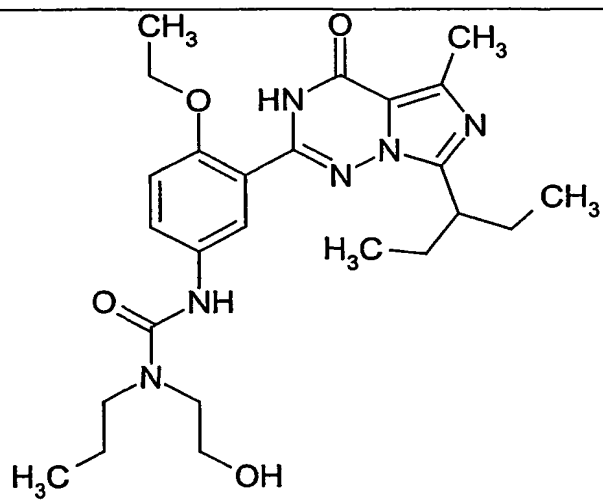
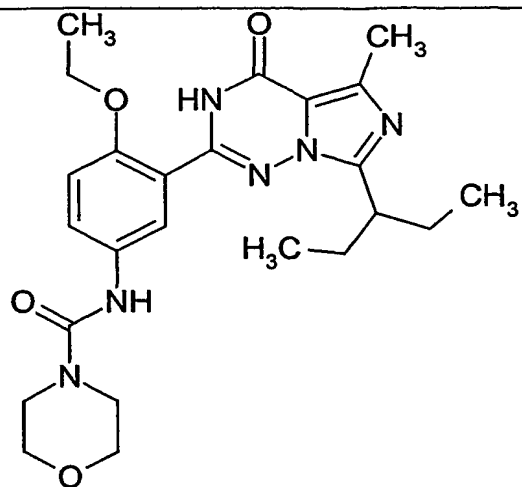
und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

4. Imidazotriazinone nach Anspruch 1 mit den folgenden Strukturen:

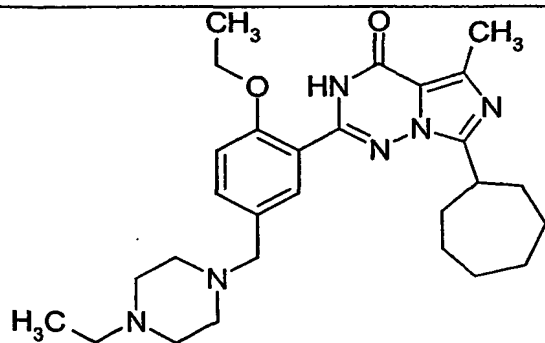
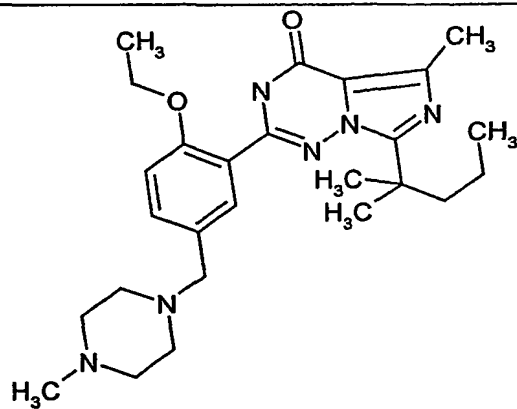
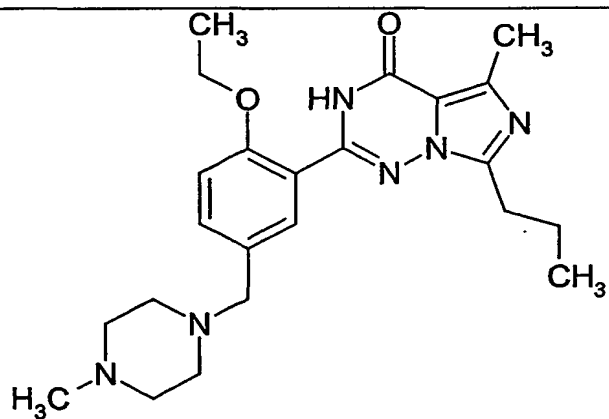
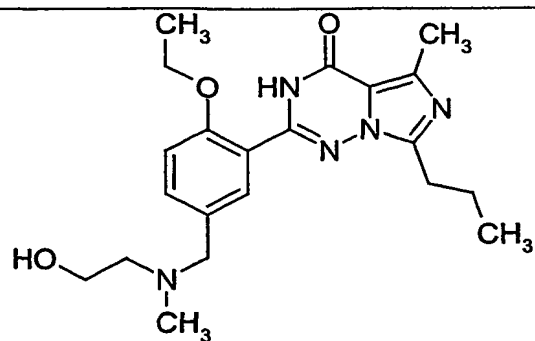


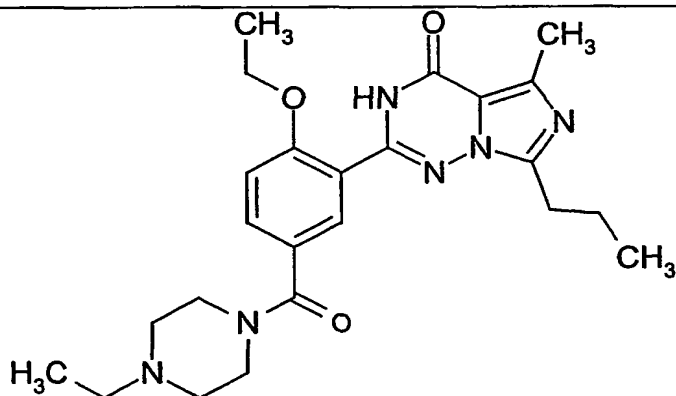
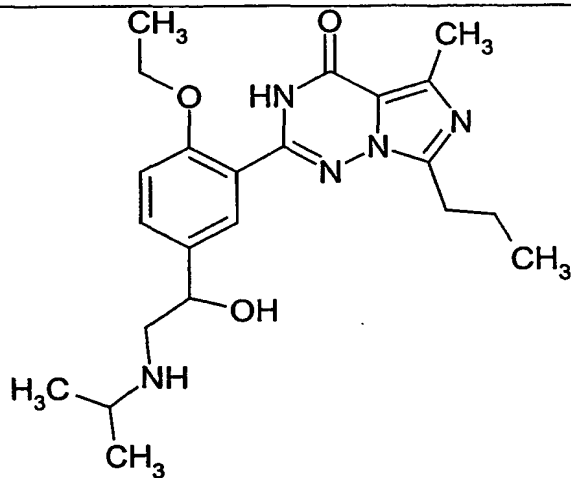
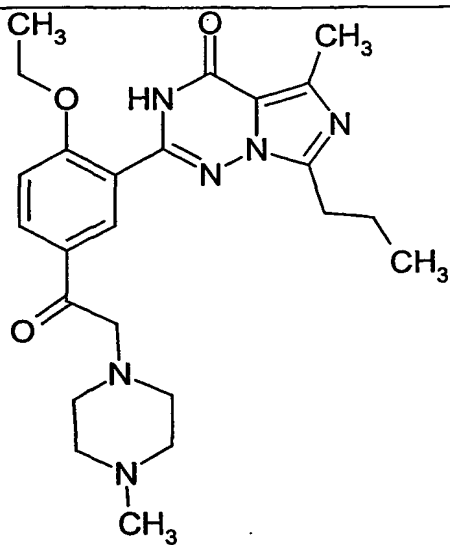


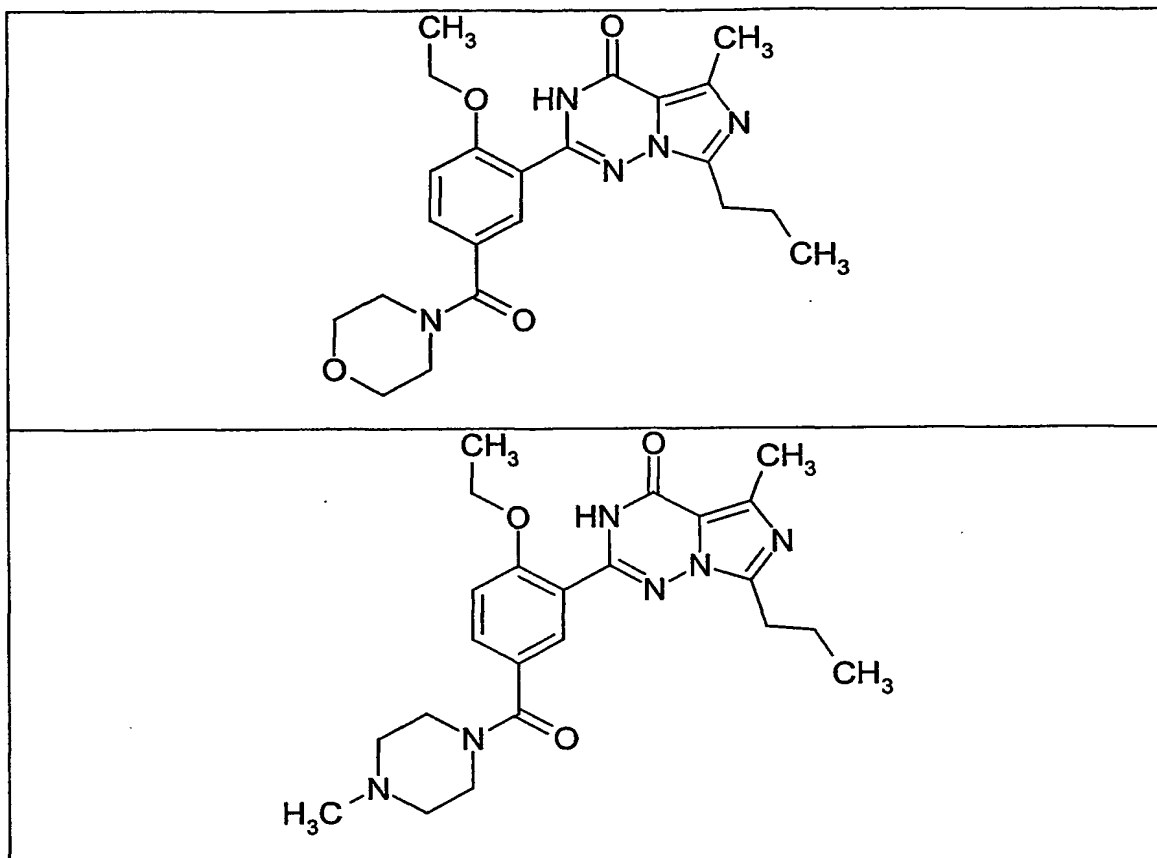




- 253 -







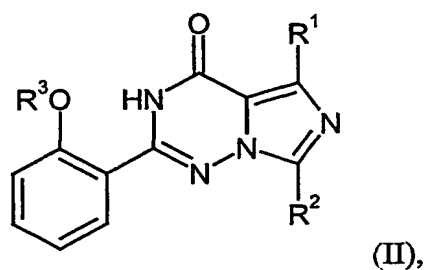
und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 4 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
6. Verfahren zur Herstellung von Imidazotriazinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man

10

[A] im Fall, dass R⁴ für einen wie zuvor definierten, über ein Stickstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

- 256 -

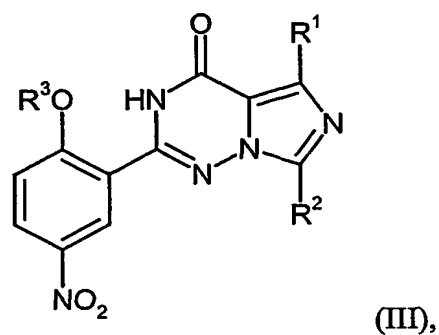


in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

zunächst durch Umsetzung mit HNO₃/CF₃CO₂H in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



10

in welcher

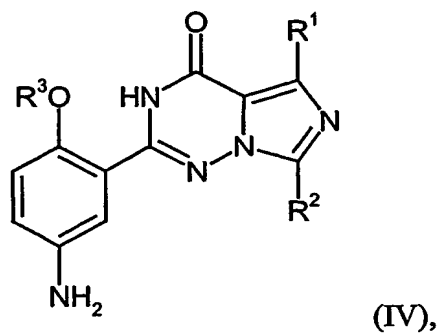
R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15

in einem nächsten Schritt mit H₂/Pd-C zu den Aminen der allgemeinen Formel (IV)

- 257 -



in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

5

reduziert

und

10

abschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

A – D (V),

worin

15

für den Fall, dass

A für die oben unter R^4 aufgeführten Reste R^5 , R^6 oder R^7 steht,

D für den Rest $-\text{SO}_2\text{Cl}$ steht

20

und für den Fall, dass

A für den oben unter R^4 aufgeführten Rest R^{24} steht,

25

D für den Rest $-\text{CO}-\text{Cl}$ steht

und für den Fall, dass

A für die oben unter R^4 aufgeführten Reste R^{17} oder R^{18} steht,

5 D für die Reste $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Cl}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ oder $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder eines Hilfsmittels umgesetzt,

10 oder

[B] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über $-\text{NH}-\text{CO}$ gebundenen Rest steht, alternativ Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst mit einem bifunktionellen Spacer B und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

15



worin

20 für den Fall, dass

B einen Rest der Formel $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Cl}$ darstellt,

R^{49} und R^{50} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R^{27} umfassen

25

und für den Fall, dass

30 B einen Rest der Formel $\text{Cl}-\text{CO}-\text{OCCl}_3$ darstellt,

- 259 -

R⁴⁹ und R⁵⁰ den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R¹⁷ und R¹⁸ umfassen

und für den Fall, dass

5

B einen Rest der Formel ClSO₂-N=C=O darstellt,

R⁴⁹ und R⁵⁰ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R²³ umfassen,

10

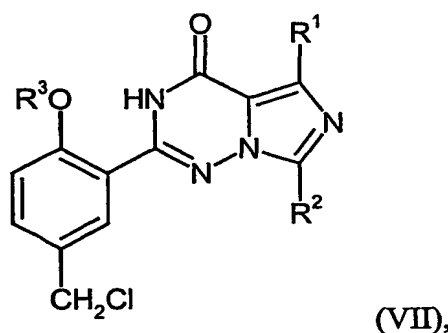
gegebenenfalls in einem inerten Lösemitteln umgesetzt,

oder

15

[C] im Fall, dass R⁴ für einen wie zuvor definierten, über ein Kohlenstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (II) zunächst durch Umsetzung mit Formaldehyd/HCl in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20



in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

überführt

und abschließend nach für den Fachmann geläufigen Methoden

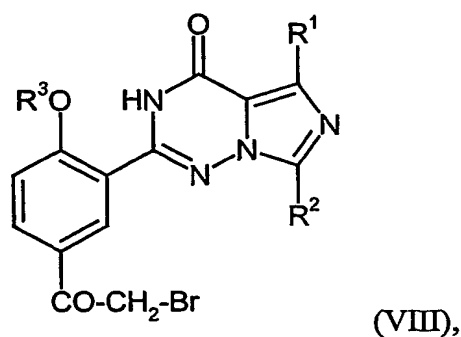
- mit Aminen zu den entsprechenden Benzylaminen,
- mit Phoshiten zu den entsprechenden Phosphonaten,
- mit Azid und anschließend Alkinen zu den entsprechenden Triazolen

umsetzt,

oder

[D] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über $-CO-$ gebundenen Rest oder für einen der oben aufgeführten Heterocyclen steht,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) durch Umsetzung mit $Br-CH_2-CO-Br$ in Anwesenheit von $AlCl_3$ in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt

und abschließend nach für den Fachmann geläufigen Methoden

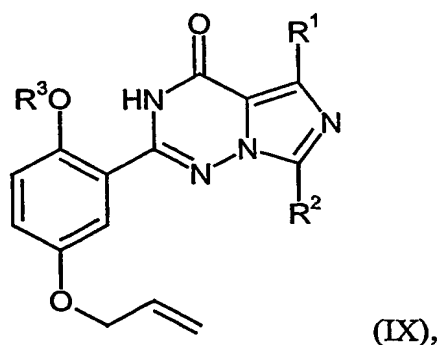
- 5 • mit SmJ_2 zu den entsprechenden Acetophenonen,
- mit Br_2/NaOH zu Carbonsäuren und anschließend Aminen zu den entsprechenden Amiden,
- 10 • mit $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$ zu Epoxiden und anschließend Aminen zu den entsprechenden α -Hydroxyaminen,
- mit KCN und anschließend Hydrazinen zu den entsprechenden Aminopyrazolen,
- 15 • mit Thioharnstoffen zu den entsprechenden 2-Aminothiazolen,
- mit Thioamiden zu den entsprechenden Thiazolen
- mit Phosphiten zu den entsprechenden β -Ketophosphonaten,
- 20 • mit Aminen zu den entsprechenden α -Aminoketonen

umsetzt

25 oder

[E] im Fall, dass R^4 für einen wie zuvor definierten, über ein Sauerstoffatom gebundenen Rest steht, Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

- 262 -

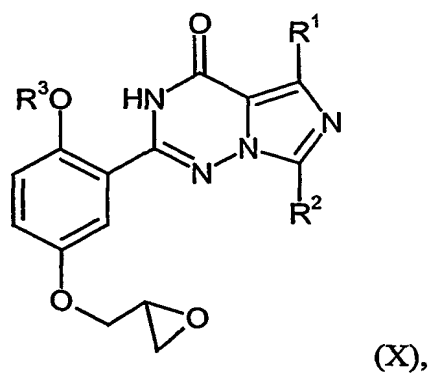


in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

zunächst durch Umsetzung mit meta-Chlorperbenzoesäure (m-CPBA) in die Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



10

in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt

15

und abschließend mit den entsprechenden Aminen der allgemeinen Formel (XI)



20

in welcher

R¹⁵ und R¹⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt.

5

7. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie einen oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und Trägerstoffe.

10

8. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').

15

9. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 7 oder 8 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskulären Erkrankungen.

20

10. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.

25

30

11. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von cerebrovaskulären

Erkrankungen wie cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.

- 5 12. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.
- 10 13. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel oder die pharmazeutische Zusammensetzung intravenös oder oral appliziert wird.
- 15 14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten.
- 20 15. Verwendung gemäß Anspruch 14 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').
- 25 16. Verwendung gemäß Anspruch 14 oder 15 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems sowie cerebrovaskulären Erkrankungen.
- 30 17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck, neuronale Hypertonie, stabile und instabile Angina, periphere und

- 5 kardiale Gefäßerkrankungen, Arrhythmien, thromboembolische Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorische und ischämische Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminaler Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass.
- 10 18. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von cerebrovaskulären Erkrankungen wie cerebrale Ischämie, Hirnschlag, Reperfusionsschäden, Hirntrauma, Ödeme, cerebrale Thrombose, Demenz und Alzheimer'sche Erkrankung.
- 15 19. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion.
- 20 20. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneimittel oder Zusammensetzungen intravenös oder oral appliziert werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/01871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/53 A61P15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 24433 A (BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. ---	1-20
Y	EP 0 526 004 A (PFIZER LTD) 3 February 1993 (1993-02-03) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 26, Testresultate. ---	1-20
Y	WO 94 28902 A (PFIZER LTD) 22 December 1994 (1994-12-22) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 6, Zeile 4 bis Seite 7, Zeile 21. ---	1-20
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2001

Date of mailing of the international search report

29/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, 1x. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

, CT/EP 01/01871

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DUMAITRE B ET AL: "SYNTHESIS AND CYCLIC GMP PHOSPHODIESTERASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 6-PHENYLPYRAZOLOU3,4-DPYRIMIDONES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 39, no. 8, 1996, pages 1635-1644, XP000651134 ISSN: 0022-2623 Zusammenfassung; Schema 4; Tabellen 1, 4 und 5.</p> <p>-----</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/01871

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9924433 A	20-05-1999	DE 19750085 A	20-05-1999
		DE 19812462 A	30-09-1999
		DE 19840289 A	09-03-2000
		AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		CN 1278822 T	03-01-2001
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		HR 20000292 A	30-04-2001
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		TR 200001338 T	21-08-2000
		ZA 9810297 A	20-05-1999
EP 0526004 A	03-02-1993	AT 159019 T	15-10-1997
		AU 636816 B	06-05-1993
		AU 1954592 A	11-03-1993
		BR 1100029 A	06-06-2000
		BR 9202525 A	16-03-1993
		CA 2073226 A,C	10-01-1993
		CN 1068329 A,B	27-01-1993
		CZ 281316 B	14-08-1996
		DE 69222595 D	13-11-1997
		DE 69222595 T	12-02-1998
		DK 526004 T	03-11-1997
		EG 19978 A	31-10-1996
		ES 2107506 T	01-12-1997
		FI 923157 A	10-01-1993
		FI 980420 A	24-02-1998
		GR 3025424 T	27-02-1998
		HU 9500119 A	28-06-1995
		IE 922222 A	13-01-1993
		IL 102368 A	23-07-1996
		JP 2554824 B	20-11-1996
		JP 5202050 A	10-08-1993
		KR 9511739 B	09-10-1995
		MX 9204021 A	01-07-1993
		NO 180750 B	03-03-1997
		NZ 243472 A	23-12-1993
		PL 170615 B	31-01-1997
		PL 170893 B	28-02-1997
		RU 2114113 C	27-06-1998
		US 5426107 A	20-06-1995
		US 5272147 A	21-12-1993
		ZA 9205084 A	10-01-1994
WO 9428902 A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
		AU 676571 B	13-03-1997
		AU 6797394 A	03-01-1995
		CA 2163446 A,C	22-12-1994
		CN 1124926 A	19-06-1996
		CZ 9503242 A	17-07-1996
		DE 69408981 D	16-04-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/EP 01/01871

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9428902 A		DE 69408981 T	02-07-1998
		DK 702555 T	06-04-1998
		EP 0702555 A	27-03-1996
		ES 2113656 T	01-05-1998
		FI 955911 A	08-12-1995
		GR 3026520 T	31-07-1998
		IL 109873 A	27-12-1998
		IL 121836 A	27-12-1998
		JP 11286444 A	19-10-1999
		JP 11263728 A	28-09-1999
		JP 2925034 B	26-07-1999
		JP 9503996 T	22-04-1997
		LV 12269 A	20-05-1999
		LV 12269 B	20-08-1999
		NO 954757 A	24-11-1995
		NO 20000702 A	24-11-1995
		NO 20000703 A	24-11-1995
		NZ 266463 A	24-03-1997
		PL 311948 A	18-03-1996
		RU 2130776 C	27-05-1999
		ZA 9404018 A	08-12-1995

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D487/04 A61K31/53 A61P15/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99 24433 A (BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-20
Y	EP 0 526 004 A (PFIZER LTD) 3. Februar 1993 (1993-02-03) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 26, Testresultate.	1-20
Y	WO 94 28902 A (PFIZER LTD) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) Zusammenfassung; Ansprüche; Seite 6, Zeile 4 bis Seite 7, Zeile 21.	1-20
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juni 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/06/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, T

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>DUMAITRE B ET AL: "SYNTHESIS AND CYCLIC GMP PHOSPHODIESTERASE INHIBITORY ACTIVITY OF A SERIES OF 6-PHENYLPYRAZOLOU3,4-DPYRIMIDONES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 39, Nr. 8, 1996, Seiten 1635-1644, XP000651134 ISSN: 0022-2623 Zusammenfassung; Schema 4; Tabellen 1, 4 und 5.</p> <p>-----</p>	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01871

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9924433 A	20-05-1999	DE 19750085 A	20-05-1999
		DE 19812462 A	30-09-1999
		DE 19840289 A	09-03-2000
		AU 1558799 A	31-05-1999
		BR 9812785 A	10-10-2000
		CN 1278822 T	03-01-2001
		DE 19881732 D	24-08-2000
		DK 200000766 A	09-05-2000
		EP 1049695 A	08-11-2000
		FI 20001086 A	09-05-2000
		GB 2346877 A	23-08-2000
		HR 20000292 A	30-04-2001
		LU 90561 A	01-12-2000
		NO 20002444 A	11-05-2000
		PL 340400 A	29-01-2001
		SE 0001745 A	11-05-2000
		TR 200001338 T	21-08-2000
		ZA 9810297 A	20-05-1999
EP 0526004 A	03-02-1993	AT 159019 T	15-10-1997
		AU 636816 B	06-05-1993
		AU 1954592 A	11-03-1993
		BR 1100029 A	06-06-2000
		BR 9202525 A	16-03-1993
		CA 2073226 A,C	10-01-1993
		CN 1068329 A,B	27-01-1993
		CZ 281316 B	14-08-1996
		DE 69222595 D	13-11-1997
		DE 69222595 T	12-02-1998
		DK 526004 T	03-11-1997
		EG 19978 A	31-10-1996
		ES 2107506 T	01-12-1997
		FI 923157 A	10-01-1993
		FI 980420 A	24-02-1998
		GR 3025424 T	27-02-1998
		HU 9500119 A	28-06-1995
		IE 922222 A	13-01-1993
		IL 102368 A	23-07-1996
		JP 2554824 B	20-11-1996
		JP 5202050 A	10-08-1993
		KR 9511739 B	09-10-1995
		MX 9204021 A	01-07-1993
		NO 180750 B	03-03-1997
		NZ 243472 A	23-12-1993
		PL 170615 B	31-01-1997
		PL 170893 B	28-02-1997
		RU 2114113 C	27-06-1998
		US 5426107 A	20-06-1995
		US 5272147 A	21-12-1993
		ZA 9205084 A	10-01-1994
WO 9428902 A	22-12-1994	AT 163852 T	15-03-1998
		AU 676571 B	13-03-1997
		AU 6797394 A	03-01-1995
		CA 2163446 A,C	22-12-1994
		CN 1124926 A	19-06-1996
		CZ 9503242 A	17-07-1996
		DE 69408981 D	16-04-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/01871

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9428902 A		DE 69408981 T	02-07-1998
		DK 702555 T	06-04-1998
		EP 0702555 A	27-03-1996
		ES 2113656 T	01-05-1998
		FI 955911 A	08-12-1995
		GR 3026520 T	31-07-1998
		IL 109873 A	27-12-1998
		IL 121836 A	27-12-1998
		JP 11286444 A	19-10-1999
		JP 11263728 A	28-09-1999
		JP 2925034 B	26-07-1999
		JP 9503996 T	22-04-1997
		LV 12269 A	20-05-1999
		LV 12269 B	20-08-1999
		NO 954757 A	24-11-1995
		NO 20000702 A	24-11-1995
		NO 20000703 A	24-11-1995
		NZ 266463 A	24-03-1997
		PL 311948 A	18-03-1996
		RU 2130776 C	27-05-1999
		ZA 9404018 A	08-12-1995